

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**MORBILIDAD PERINATAL Y NEUROLÓGICA
ASOCIADA A LOS EVENTOS CENTINELAS.**

MIRIAM MARTÍNEZ BIARGE

Directores:

Dr. Alfredo García-Alix Pérez

Dr. José Quero Jiménez.

MADRID 2008



Esta Tesis está dedicada a los niños nacidos tras eventos centinelas, y a sus madres.



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alfredo García-Alix, por personificar todas y cada una de las cualidades del Médico que me gustaría llegar a ser. El amor, respeto y dedicación que muestra por sus pacientes me hacen creer que otra Medicina es posible.

Al Dr. José Quero, por haberme hecho descubrir una vocación y un camino.



ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Asfixia perinatal	1
1.1.1. Asfixia perinatal: definición y problemas operativos	2
1.1.2. Indicadores obstétricos tradicionales de asfixia perinatal. Fortalezas y debilidades.....	2
1.1.2.1. Registro cardiotocográfico.....	2
1.1.2.2. pH fetal.....	4
1.1.2.3. Nuevas herramientas diagnósticas.....	4
1.1.2.3.1. Electrocardiograma fetal.....	4
1.1.2.3.2. Pulsioximetría fetal.....	6
1.1.3. Eventos hipóxicos centinelas frente a estado fetal no tranquilizador.....	6
Una nueva perspectiva.....	6
1.1.3.1. Estado fetal no tranquilizador.....	6
1.1.3.2. Eventos hipóxicos centinelas.....	7
1.1.3.2.1. Rotura uterina.....	7
1.1.3.2.2. Desprendimiento prematuro de placenta.....	8
1.1.3.2.3. Prolapso del cordón umbilical.....	10
1.1.3.2.4. Embolismo de líquido amniótico.....	12
1.1.4. Indicadores neonatales tradicionales de asfixia perinatal. Fortalezas y debilidades.....	14
1.1.4.1. Test de Apgar.....	14
1.1.4.2. Acidosis umbilical.....	19
1.1.4.3. Fracaso para iniciar movimientos respiratorios espontáneos y necesidad de reanimación avanzada.....	22
1.1.4.4. Otros indicadores de hipoxia-isquemia perinatal.....	23
1.2. Encefalopatía neonatal.....	24
1.2.1. Definición operativa.....	24
1.2.2. Tipos de agresión hipóxico-isquémica.....	26
1.2.3. Mecanismos patogénicos del daño cerebral hipóxico-isquémico.....	28
1.2.3.1. La ventana terapéutica.....	29
1.2.3.2. Hipotermia cerebral moderada.....	29
1.2.4. Clínica de la encefalopatía hipóxico-isquémica.....	31
1.2.4.1. Valor predictivo de la clínica neonatal.....	35
1.2.4.2. Pruebas complementarias.....	37
1.2.4.2.1. Estudios de neuroimagen.....	38
1.2.4.2.2. Neurofisiología.....	39
1.2.4.2.3. Marcadores bioquímicos.....	43
1.2.5. Manifestaciones multisistémicas de la asfixia perinatal.....	47

2. Hipótesis y objetivos.....	51
3. Métodos.....	53
3.1. Diseño del estudio.....	53
3.2. Población.....	54
3.3. Datos del estudio.....	55
3.4. Análisis estadístico.....	58
4. Resultados.....	60
4.1. Población y grupos de estudio.....	60
4.1.1. Eventos centinelas (cohorte principal).....	60
4.1.2. Grupos control.....	62
4.2. Características generales de la población.....	62
4.2.1. Antecedentes maternos.....	62
4.2.2. Datos del embarazo.....	63
4.2.3. Características del parto.....	63
4.2.4. Características de los recién nacidos.....	64
4.3. Morbimortalidad perinatal.....	65
4.3.1. Test de Apgar.....	66
4.3.2. Acidosis perinatal.....	70
4.3.3. Necesidad de reanimación avanzada.....	75
4.3.4. Mortalidad perinatal.....	76
4.3.5. Ingreso en Neonatología.....	77
4.4. Morbilidad neonatal.....	79
4.4.1. Encefalopatía hipóxico-isquémica.....	79
4.4.2. Afectación multisistémica.....	86
4.4.3. Evolución.....	87
4.4.4. Descripción de los recién nacidos con encefalopatía significativa (moderada y grave).....	90
5. Discusión.....	96
5.1. Diseño del estudio.....	96
5.2. Prevalencia de los eventos centinelas.....	97
5.3. Antecedentes maternos en los eventos centinelas.....	98
5.4. Características de los recién nacidos con eventos centinelas.....	99
5.5. Morbilidad perinatal.....	100
5.5.1. Eventos centinelas.....	100
5.5.2. Estado fetal no tranquilizador.....	106
5.6. Morbilidad neurológica.....	106
5.6.1. Riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.....	106
5.6.2. Gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica.....	108
5.6.3. Afectación multisistémica.....	109
5.6.4. Evolución neurológica posterior.....	111

5.7. Perspectiva neurológica de los eventos centinelas.....	113
5.7.1. Eventos centinelas y encefalopatía neonatal.....	113
5.7.2. Aspectos sociales y médico-legales de los eventos centinelas.....	114
6. Conclusiones.....	117
7. Bibliografía.....	119
8. Glosario.....	134
9. Anexo 1- Proforma de recogida de datos.....	139
10. Anexo 2- Población de estudio y número de incluidos y excluidos en cada grupo.....	143
11. Anexo 3- Publicaciones.....	145



ÍNDICE DE TABLAS

1.1. Resultados del metaanálisis sobre RCTG comparado con auscultación intermitente de la FCF.....	3
1.2. Resultados del metaanálisis sobre el uso del análisis de las ondas T del electrocardiograma fetal.....	5
1.3. Morbilidad perinatal asociada a la rotura uterina.....	8
1.4. Morbimortalidad perinatal asociada al abruptio de placenta.....	10
1.5. Morbimortalidad perinatal asociada al prolapso de cordón.....	11
1.6. Morbimortalidad perinatal asociada al embolismo de líquido amniótico.....	13
1.7. Valor predictivo del test de Apgar en la población general.....	15
1.8. Criterios para atribuir una parálisis cerebral a un suceso intraparto. International Cerebral Palsy Task Force, 1999.....	16
1.9. Criterios para atribuir discapacidad neurológica en la infancia a un suceso intraparto. Neonatal Encephalopathy Committee Opinion, 2003.....	16
1.10. Valor predictivo del test de Apgar en los niños con EHI.....	18
1.11. Valor predictivo del pH de cordón umbilical.....	21
1.12. Valor predictivo del test de Apgar y del pH de cordón umbilical cuando se utilizan en combinación.....	22
1.13. Valor predictivo de la reanimación avanzada al nacimiento.....	23
1.14. Criterios para establecer el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en recién nacidos de más de 34 semanas.....	26
1.15. Patrones de lesión cerebral hipóxico-isquémica y su correlación clínica.....	27
1.16. Resultados de los metaanálisis acerca de la eficacia de la hipotermia corporal total o selectiva de la cabeza.....	31
1.17. Graduación de la severidad de la encefalopatía según Sarnat y Sarnat.....	32
1.18. Caracterización de la EHI leve o Estadio I.....	33
1.19. Caracterización de la EHI moderada o Estadio II.....	33
1.20. Caracterización de la EHI grave o Estadio III.....	33
1.21. Graduación de la severidad de la encefalopatía según Miller.....	34
1.22. Graduación de la gravedad de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.....	35
1.23. Valor pronóstico de la clínica neonatal sobre el estado neurológico en la infancia.....	36
1.24. Alteraciones en el neurodesarrollo en los niños con EHI.....	37
1.25. Patrones de lesiones en la RM en los recién nacidos con EHI.....	39
1.26. Valor predictivo del EEGa en recién nacidos con EHI.....	40
1.27. Relación entre los diferentes tipos de patrones en el EEGa y el pronóstico vital y neurológico en recién nacidos con EHI.....	41
1.28. Valor predictivo de los potenciales evocados visuales y somatosensoriales en la encefalopatía hipóxico-isquémica.....	42
1.29. Valor predictivo de la enolasa neuronal específica en la EHI.....	44
1.30. Valor predictivo de los niveles de CK-BB en la EHI.....	45
1.31. Valor predictivo de la proteína S100 (suero) en la EHI.....	46

1.32. Afectación multisistémica en la EHI.....	48
3.1. Graduación de la gravedad de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.....	57
3.2. Graduación de la severidad de la afectación multisistémica.....	58
4.1. Prevalencia de los eventos hipóxicos centinelas.....	61
4.2. Antecedentes maternos.....	62
4.3. Curso del embarazo.....	63
4.4. Características del parto.....	64
4.5. Características de los recién nacidos.....	65
4.6. Puntuación de Apgar en el primer minuto de vida.....	66
4.7. Riesgo relativo de recibir una puntuación de Apgar ≤ 3 al primer minuto de vida.....	67
4.8. Puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida.....	68
4.9. Riesgo relativo (RR) de recibir una puntuación de Apgar ≤ 5 al quinto minuto de vida.....	69
4.10. pH en arteria umbilical.....	70
4.11. Riesgo relativo (RR) de tener un pH en arteria umbilical $\leq 7,0$	71
4.12. Morbilidad perinatal según la gravedad de la rotura.....	72
4.13. Morbilidad perinatal según la gravedad del desprendimiento.....	73
4.14. Comparación de la morbilidad perinatal entre los niños con rotura uterina y los niños con abruptio total de placenta.....	73
4.15. Diferencia entre el pH arterial y el venoso.....	74
4.16. pH en vena umbilical.....	74
4.17. Necesidad de reanimación avanzada.....	75
4.18. Riesgo relativo (RR) de necesitar reanimación avanzada.....	76
4.19. Mortalidad perinatal.....	76
4.20. Ingreso en Neonatología.....	77
4.21. Encefalopatía hipóxico-isquémica.....	80
4.22. Antecedentes obstétricos de los RN con EHI y rotura uterina.....	81
4.23. Datos perinatales de los RN con EHI y rotura uterina.....	81
4.24. Riesgo relativo (RR) de EHI en cada grupo.....	82
4.25. Antecedentes obstétricos de los RN con EHI y abruptio de placenta.....	83
4.26. Datos perinatales de los RN con EHI y abruptio de placenta.....	83
4.27. Morbilidad neurológica neonatal según la gravedad del desprendimiento.....	84
4.28. Comparación de la morbilidad neurológica neonatal entre la rotura uterina y el desprendimiento total de placenta.....	84
4.29. Antecedentes obstétricos y perinatales de los tres RN con embolismo de líquido amniótico.....	85
4.30. Convulsiones en el periodo neonatal.....	85
4.31. Afectación multisistémica.....	86
4.32. Afectación multisistémica en los RN con EHI y abruptio de placenta.....	86
4.33. Afectación multisistémica en los RN con EHI y rotura uterina.....	87
4.34. Evolución adversa.....	87
4.35. Riesgo relativo (RR) de evolución adversa.....	88

4.36. Anatomía patológica de los niños fallecidos con abrupcio de placenta.....	89
4.37. Evolución de los RN con abrupcio que presentaron EHI grave.....	89
4.38. Evolución de los RN con rotura uterina que presentaron EHI moderada o grave.....	90
4.39. Antecedentes obstétricos y perinatales de los RN con EHI moderada y grave.....	91
4.40. Estudios de neuroimagen en los RN con EHI moderada y grave.....	91
4.41. Estudios neurofisiológicos y marcadores bioquímicos en los RN con EHI moderada y grave.....	94
5.1. Morbilidad perinatal asociada a la rotura uterina.....	101
5.2. Morbimortalidad perinatal asociada al abrupcio de placenta.....	103
5.3. Morbimortalidad perinatal asociada al prolapso de cordón.....	104
5.4. Morbimortalidad perinatal asociada al embolismo de líquido amniótico.....	105
5.5. Cambios hemodinámicos en los principales órganos fetales en respuesta a la hipoxia-isquemia. Modificaciones en el flujo sanguíneo que recibe cada órgano.....	110
5.6. Relación entre los diferentes patrones de lesión en la RM y la evolución posterior.....	112



ÍNDICE DE FIGURAS

1.1. Mecanismos patogénicos del daño cerebral hipóxico-isquémico.....	29
3.1. Diagrama del diseño del estudio.....	53
4.1. Eventos hipóxicos centinelas.....	61
4.2. Proporción de varones en cada grupo y en la población general.....	65
4.3. Puntuación de Apgar en el primer minuto de vida.....	67
4.4. Puntuación de Apgar en el quinto minuto de vida.....	69
4.5. Porcentaje de recién nacidos con acidosis en arteria umbilical.....	71
4.6. Porcentaje de recién nacidos que precisaron reanimación cardiopulmonar avanzada.....	75
4.7. Porcentaje de recién nacidos que precisaron ingreso en Neonatología.....	78
4.8. Destinos de ingreso de los recién nacidos.....	78
4.9. Motivos de ingreso de los recién nacidos.....	79
4.10. Gravedad de la encefalopatía.....	80
4.11. Ecografías de los niños con eventos centinelas.....	92
4.12. EEGa de los niños con eventos centinelas.....	93



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Asfisia perinatal

La asfisia perinatal es uno de los problemas médicos que más preocupan a obstetras, pediatras y a la sociedad en general, y esto es así desde que en 1861 Little hiciera las primeras observaciones acerca de la relación entre ciertos acontecimientos adversos durante el parto y el posterior desarrollo de parálisis cerebral y deficiencias intelectuales.¹ A partir de ese momento y hasta hace muy pocos años, la idea que ha predominado, tanto en la comunidad médica como en el conjunto de la sociedad, ha sido que la mayoría de los casos de parálisis cerebral se originaban en el parto.² En consecuencia, se pensó que el aumento de las intervenciones perinatales dirigidas a evitar la asfisia durante el parto reducirían el número de niños con parálisis cerebral.³ La monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal durante el parto se desarrolló e introdujo en clínica con la esperanza de que permitiera detectar el inicio de la asfisia perinatal en el feto, y de este modo poder prevenir la muerte fetal o el nacimiento de un niño irreversiblemente dañado. Sin embargo los resultados no han sido los esperados, por cuanto las tasas de parálisis cerebral entre los nacidos a término en los países industrializados se han mantenido estables en las últimas décadas, a pesar del aumento experimentado en la tasa de cesáreas practicadas bajo el diagnóstico de "sufrimiento fetal". En la predicción de una posterior parálisis cerebral, la tasa de falsos positivos que presenta la monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal es del 99,8%.⁴

Contrariamente a la creencia extendida acerca del origen intraparto de la parálisis cerebral, los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que esta enfermedad tiene múltiples causas, y que sólo una pequeña proporción de casos, aproximadamente un 10% del total (IC 5-25%), se originan por acontecimientos hipóxicos durante el parto.^{5, 6, 7, 8, 9} Las tasas de parálisis cerebral en los países industrializados no son significativamente diferentes de las de aquellos países con menores niveles de desarrollo en los que el

uso de la monitorización intraparto está mucho menos extendido y la calidad de la asistencia obstétrica es menor.¹⁰ La prematuridad, las infecciones congénitas o perinatales, las enfermedades metabólicas, las anomalías genéticas y las alteraciones del desarrollo, los trastornos de coagulación, las deficiencias nutricionales o las gestaciones múltiples son sólo algunos de los factores relacionados con el desarrollo de parálisis cerebral.²

Pero al mismo tiempo, existen razones para pensar que la asfisia durante el parto y su consecuencia inmediata, la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, han experimentado un descenso en su incidencia a lo largo del siglo pasado, y esto sí puede ser atribuido a una mayor calidad en la asistencia al parto. Las mismas estadísticas que muestran la invariabilidad en las tasas de parálisis cerebral, revelan también un importante descenso de la mortalidad intraparto y de la incidencia de encefalopatía neonatal en las últimas décadas, particularmente desde los años 80.^{3, 11, 12, 13, 14} Es más que probable que este descenso en la morbimortalidad perinatal sea consecuencia de las mejoras en la asistencia obstétrica, entendida ésta como un concepto mucho más amplio que el uso de monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal. En un estudio que comparó las tasas de mortalidad intraparto y de encefalopatía hipóxico-isquémica desde 1976 hasta 1994 en un hospital británico, es destacable el hecho de que en el último periodo de estudio no solamente descendió el número de recién nacidos con encefalopatía, sino que además se produjo un cambio en los antecedentes obstétricos de los recién nacidos con encefalopatía grave: mientras que en los años 70 y 80 la mayor parte de estos neonatos procedían de gestaciones posttérmino y/o con antecedente de distrés fetal, la inmensa mayoría de los niños con encefalopatía grave del último periodo nacieron mediante cesárea urgente a consecuencia de acontecimientos obstétricos difícilmente prevenibles.¹² En los últimos años varios

estudios poblacionales han llamado la atención sobre un hecho que ilustra la relación entre la calidad de la asistencia obstétrica y los resultados perinatales: los niños que nacen durante la noche y en los meses de verano tienen más posibilidades de recibir bajas puntuaciones en el test de Apgar y de fallecer durante el parto. En concreto, se ha observado que el riesgo de muerte intraparto es doble para los nacidos en la noche respecto a las horas diurnas, y durante los meses de verano respecto al resto del año, y que el riesgo de muerte perinatal y neonatal debida específicamente a la asfixia intraparto es de casi cuatro veces más cuando el parto tiene lugar durante la noche.^{15, 16, 17}

1.1.1. Asfixia perinatal: definición y problemas operativos

La asfixia perinatal es la agresión para el feto o el recién nacido debido a la ausencia de oxígeno (hipoxia) y/o al déficit de perfusión tisular (isquemia) de diferentes órganos.^{7, 18} El término *asfixia* se refiere específicamente a la interrupción en el intercambio gaseoso, que se manifiesta como hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por hipoperfusión tisular.^{2,19} Sin embargo, aunque su diagnóstico requiere la constatación de dichas alteraciones gasométricas, éstas no conllevan necesariamente repercusión orgánica. Durante el parto pueden darse de forma transitoria momentos de hipoxemia e hipercapnia, sin repercusión patológica para el feto.^{7, 20} Es por ello, que aunque esta definición de asfixia es adecuada patogénicamente, no es operativa en la práctica clínica. En este terreno, la existencia de un episodio asfíctico perinatal ha sido difícil de establecer tanto antes del nacimiento como inmediatamente después.

1.1.2. Indicadores tradicionales de asfixia perinatal. Fortalezas y debilidades

Los términos "*sufrimiento fetal y asfixia perinatal*" son confusos, mal definidos y se utilizan habitualmente de forma intercambiable. En general, pediatras, obstetras y legisladores creen conocer bien el significado del término asfixia perinatal: "*agresión que sufre el feto o el recién nacido por déficit de oxígeno y/o de una perfusión tisular adecuada*"; y sin embargo, no disponemos de una

definición precisa ni certera de asfixia perinatal. Tradicionalmente, en el terreno de la práctica clínica la existencia de un episodio asfíctico perinatal ha sido inferido de la presencia, en forma aislada o en combinación, de una serie de indicadores clínicos indirectos, como son: líquido amniótico teñido de meconio, alteraciones en el registro cardiotocográfico fetal, acidosis fetal, bajas puntuaciones en el test de Apgar y fracaso para iniciar movimientos respiratorios tras el nacimiento. Sin embargo, estos marcadores tradicionales de asfixia no se correlacionan bien entre sí y, sobre todo, tienen un papel muy limitado para predecir morbilidad neurológica precoz o tardía (véase más adelante). Por ello, estos antecedentes perinatales muestran serias limitaciones operativas para establecer el diagnóstico de asfixia, y por sí solos permiten únicamente definir una situación de riesgo.

1.1.2.1. Registro cardiotocográfico

La monitorización continua de la frecuencia cardiaca fetal se introdujo en clínica en la década de 1960, y nació con la esperanza de que permitiera la identificación precoz de aquellas situaciones que pudieran amenazar la integridad del feto; y de esta manera, gracias a una intervención temprana, poder evitar la mayor parte de las muertes fetales durante el parto, de los casos de parálisis cerebral y de otras secuelas neurológicas asociadas a episodios hipóxicos intraparto. Muy pronto comenzaron a publicarse los primeros estudios, muchos de ellos ensayos clínicos aleatorizados, que tenían como finalidad evaluar el impacto de esta técnica sobre la salud de la madre y el recién nacido. La mayoría de ellos no encontró una disminución significativa de la morbimortalidad neonatal cuando se comparaba la monitorización continua con la auscultación intermitente, pero sí un aumento significativo de las cesáreas y de los partos vaginales instrumentales. En el año 2006, un metaanálisis que incluía doce ensayos clínicos randomizados mostró que el único efecto positivo de la monitorización continua consistía en una reducción en la incidencia de convulsiones neonatales. No se observó una disminución estadísticamente significativa en el número de niños con puntuaciones bajas en el test de Apgar, en el número de ingresos en las unidades de cuidados

intensivos neonatales, en la tasa de muerte perinatal ni en la frecuencia de parálisis cerebral (Tabla 1.1). La monitorización continua se asoció a un aumento

significativo en la tasa de cesáreas y en el número de partos vaginales instrumentales.²¹

Tabla 1.1. Resultados del metaanálisis sobre RCTG comparado con auscultación intermitente de la FCF ²¹		
Objetivos.	Comparar la eficacia y seguridad del RCTG continuo durante el parto con la auscultación intermitente de la frecuencia cardíaca fetal.	
Estudios evaluados.	Doce ensayos clínicos randomizados de calidad metodológica media-alta.	
Participantes.	37.615 embarazadas y sus recién nacidos de hospitales de Estados Unidos, Europa y Australia.	
Resultados.	Variable	Riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%)
	Convulsiones neonatales	0,5 (0,31-0,8)
	Apgar a los 5 minutos de vida < 4	1,43 (0,61-3,34)
	Ingreso en cuidados intensivos	1,01 (0,93-1,10)
	Muerte perinatal	0,85 (0,59-1,23)
	Parálisis cerebral	1,74 (0,97-3,11)
	Nacimiento por cesárea	1,66 (1,3-2,13)
Parto vaginal instrumental	1,16 (1,01-1,32)	
Conclusiones.	El único efecto claro del RCTG continuo es una reducción en la incidencia de convulsiones en el periodo neonatal, a costa de un aumento significativo en el número de partos quirúrgicos.	

El valor predictivo positivo de la monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal es bajo, y el valor predictivo negativo es alto. La sensibilidad y la especificidad son muy variables y dependen de la medida de resultado estudiada.^{22, 23, 24, 25} Por lo tanto, un registro normal es "tranquilizador" en el sentido de que identifica con bastante seguridad a los fetos que están tolerando bien el trabajo de parto, aunque puede no identificar a los fetos con lesiones neurológicas previas;^{26, 27} pero un registro anormal no es sinónimo de una alteración aguda en el feto, y no es específico de una agresión hipóxico-isquémica.^{28, 29, 30} Otro problema importante que plantean los registros cardiotocográficos es la gran variabilidad interobservadores en su interpretación.^{24, 31, 32, 33} Desde su introducción en clínica, al menos veinte estudios han mostrado que el análisis visual del registro cardiotocográfico es impreciso y que está sujeto a la interpretación subjetiva.³⁴ La concordancia media entre observadores es según algunos estudios de un 20-30%,³⁵ mientras que un trabajo mostró una concordancia intraobservadores de sólo un 21%.³¹ La concordancia es menor cuando se

trata de registros patológicos o potencialmente patológicos que en el caso de registros normales, y también es menor cuando se trata de decidir si el feto necesita o no una intervención.³²

Recientes estudios muestran una relación temporal clara entre la aparición de registros ominosos, como desaceleraciones intensas repetidas (tardías o variables) o bradicardia terminal, con la existencia de un accidente hipóxico agudo, y en estos casos el consenso es unánime en cuanto a que una intervención urgente puede prevenir o aminorar el daño al feto, y que está justificada.^{2, 10} Salvo en estos casos, no existen datos en la literatura científica que demuestren que las intervenciones basadas únicamente en las alteraciones del registro cardiotocográfico, hayan sido eficaces en la reducción de las tasas de parálisis cerebral en ninguna parte del mundo.¹⁰

El *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* considera que, si se realiza con unos intervalos específicos, la auscultación intermitente es tan eficaz como la monitorización electrónica continua a la hora de detectar un compromiso fetal.³⁶

En embarazos de bajo riesgo estaría indicada una exploración de la frecuencia cardiaca fetal mediante auscultación cada 30 minutos durante la primera fase del parto, y cada 15 minutos durante la segunda. La monitorización electrónica continua se debería reservar para los casos en los que mediante la auscultación intermitente se detectasen anomalías; y en los embarazos de alto riesgo. Por su parte, el Colegio de Obstetricia y Ginecología del Reino Unido ha recomendado que la decisión de utilizar monitorización continua sea consensuada entre cada paciente y su médico, tras analizar las circunstancias de cada embarazo y las pruebas disponibles en cada momento. Esta sociedad recomienda el uso del registro cardiotocográfico en los casos en los que exista mayor riesgo de muerte perinatal, encefalopatía neonatal o parálisis cerebral, y durante los partos en los que se utilice oxitocina.³⁷

A pesar de la falta de evidencia que respalda el uso de la monitorización continua de la frecuencia cardiaca fetal, su uso es prácticamente universal en los países occidentales, y es difícil pensar que esta situación se modifique, especialmente cuando su no utilización ha generado problemas legales en numerosas ocasiones. En Estados Unidos la monitorización continua intraparto se utiliza en más del 75% de los nacimientos.^{33, 38, 39}

1.1.2.2. Análisis del pH fetal

Para intentar superar las limitaciones del registro cardiotocográfico, casi al mismo tiempo que la monitorización continua se implantaba en clínica, se empezó a analizar el estado ácido-base fetal a través de la toma de sangre del cuero cabelludo durante el parto. Sus indicaciones principales son: 1) confirmar o descartar la existencia de compromiso fetal cuando el registro cardiotocográfico no es normal, antes de realizar una intervención; 2) en los casos en los que se confirme el compromiso del feto, cuantificar el grado de acidosis y las reservas fetales; 3) en los casos en los que se descarte la afectación del feto, justificar la continuación del parto sin intervenciones más agresivas.⁴⁰

La principal limitación de la técnica es que es invasiva para el feto y difícil de repetir, por lo que sólo se obtienen datos del estado ácido-base fetal en un

momento determinado.⁴¹ A pesar de su amplia utilización, no existen suficientes estudios que apoyen su eficacia en la prevención de la morbilidad fetal, y parece que su valor predictivo sobre las variables de morbilidad perinatal es bajo.⁴² En años recientes se ha contemplado la posibilidad de que la cuantificación del lactato en sangre fetal pudiera tener mejor rendimiento que la cifra de pH, y varios estudios se han llevado a cabo con el fin de contestar esta pregunta.⁴³ En el último de ellos, un estudio multicéntrico realizado sobre 3.000 partos que comparaba el valor predictivo del pH fetal con el del lactato para identificar diferentes variables de morbilidad perinatal, las tasas de acidosis umbilical, bajas puntuaciones en el test de Apgar, ingreso en cuidados intensivos neonatales y encefalopatía hipóxico-isquémica, fueron prácticamente iguales en ambos grupos, y no se pudo demostrar que el análisis del lactato aportara ventajas en la predicción de un resultado adverso perinatal.⁴⁴

1.1.2.3. Nuevas herramientas diagnósticas

Los esfuerzos de la Obstetricia en la actualidad se dirigen a mejorar la capacidad diagnóstica de la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal, sin aumentar al mismo tiempo las intervenciones quirúrgicas innecesarias. Dos técnicas de desarrollo reciente están mostrando resultados prometedores: el análisis del electrocardiograma fetal y la pulsioximetría fetal.

1.1.2.3.1. Electrocardiograma fetal

El análisis del intervalo ST y de la onda T fetal durante el trabajo de parto se basa en el conocimiento del metabolismo miocárdico en situaciones normales y en situaciones de déficit energético. Los resultados de los estudios en animales han mostrado tres patrones de alteración en el segmento ST del electrocardiograma fetal: 1) el incremento en altura de la onda T (aumento del cociente T/QRS) refleja la hipoxia aguda del feto a término, y traduce la adaptación del miocardio al estrés hipóxico, que se manifiesta a través de la activación de la glucógenolisis y del aumento del gasto cardiaco. Este patrón muestra un paralelismo con la activación de receptores miocárdicos beta-adrenérgicos y con el aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas

(principalmente adrenalina); 2) aumento persistente en el segmento ST. Este patrón se ha observado en los fetos con infecciones intrauterinas, hipotensión y/o anemia, y precede a la muerte fetal; 3) la depresión del segmento ST junto con la aparición de ondas T bifásicas o negativas se puede observar transitoriamente en las fases iniciales de la hipoxia, pero es el patrón característico de los fetos sometidos a hipoxia crónica o a malnutrición, y en las fases finales del estrés hipóxico, ya que refleja la incapacidad adaptativa del miocardio.⁴⁵

Hasta el momento se han llevado a cabo dos estudios aleatorizados que evaluaban el efecto de la monitorización de las ondas T durante el trabajo de parto. Ambos han mostrado una disminución en la tasa de partos quirúrgicos, y una disminución en el número de recién nacidos con acidosis, bajas puntuaciones en el test de Apgar y con encefalopatía moderada y severa.^{46, 47, 48, 49} Un metaanálisis realizado en 2006 y que incluye los resultados de los dos trabajos anteriores

(con un total de 9.829 participantes), concluye que el análisis de las ondas T durante la evaluación fetal intraparto conlleva un menor número de recién nacidos con acidosis grave y con encefalopatía hipóxico-isquémica, así como un menor número de intervenciones obstétricas (muestras de cuero cabelludo para pH y partos quirúrgicos; Tabla 1.2).⁵⁰ Actualmente se está llevando a cabo un proyecto financiado por la Unión Europea, en el que participan diez hospitales de tercer nivel, y que pretende confirmar la seguridad clínica de la tecnología que evalúa el análisis electrocardiográfico (STAN[®]),^{51, 52} así como potenciar el entrenamiento del personal. Los datos preliminares de estos diez centros europeos confirman el descenso en la tasa de cesáreas por estado fetal no tranquilizador, además del descenso en el número de recién nacidos con acidosis metabólica y con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Tabla 1.2. Resultados del metaanálisis sobre el uso del análisis de las ondas T del electrocardiograma fetal.⁵⁰

Objetivos.	Evaluar el uso del análisis de las ondas T en el ECG fetal durante el parto, frente a la monitorización cardiotocográfica convencional.	
Estudios evaluados.	Cuatro ensayos clínicos randomizados de calidad media-alta.	
Participantes.	9.829 mujeres en trabajo de parto.	
Resultados.	Variable	Riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%)
	Acidosis umbilical (pH <7,05, DB > 12)	0,64 (0,41-1)
	Nº de muestras de pH en cuero cabelludo	0,76 (0,67-0,86)
	Nº de partos quirúrgicos	0,87 (0,78-0,96)
	Niños con encefalopatía hipóxico-isquémica	0,33 (IC 0,11-0,95)
	Nº de cesáreas	0,97 (0,84-1,11)
	Recién nacidos con Apgar < 7 a los 5 min	0,80 (0,56-1,14)
	Ingreso en cuidados intensivos neonatales	0,90 (0,75-1,08)
Conclusiones.	Cuando es necesaria la monitorización interna cardiotocográfica, el análisis ECG de las ondas T ayuda a identificar a los fetos con problemas y mejora los resultados perinatales, con una reducción en el número de partos quirúrgicos.	

1.1.2.3.2. Pulsioximetría fetal

La pulsioximetría fetal es una nueva tecnología que tiene como objetivo mejorar la capacidad predictiva de la monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal. El uso de la pulsioximetría para el control del estado fetal intraparto se planteó por vez primera a finales de los años 80, cuando su utilización en pacientes adultos y pediátricos llevaba ya una década mostrando buenos resultados. Durante los años 90 investigadores de EEUU, Europa y Australia estudiaron su viabilidad, fisiología y modo de aplicación clínica.^{53, 54} Los estudios realizados en fetos animales y en humanos han mostrado que el feto sano a término presenta una saturación de oxígeno durante el parto entre 40 y 70%, y que valores inferiores a 30% mantenidos durante periodos de 10 minutos o más, se asocian con acidosis metabólica al nacimiento.^{55, 56, 57}

En el año 2000, el primer ensayo clínico multicéntrico que utilizaba pulsioximetría fetal junto con monitorización de la frecuencia cardíaca fetal, mostró una reducción de un 50% en el número de partos quirúrgicos debidos a patrones de frecuencia cardíaca fetal patológicos. Sin embargo, se produjo un incremento significativo en los partos quirúrgicos debidos a distocia, por lo que globalmente, la tasa de cesáreas y de partos instrumentales no se modificó.⁵⁸ Un metaanálisis reciente que analizó los resultados de cinco ensayos randomizados y que incluyó 7.424 partos, a pesar de encontrar una disminución significativa en el número de cesáreas debidas a registros patológicos de la frecuencia cardíaca fetal en algunos de los subgrupos analizados, concluyó que los datos actuales son insuficientes para utilizar este método de vigilancia fetal en clínica.⁵⁴ En el momento actual *el American College of Obstetricians and Gynaecologists* no recomienda su utilización como método de control del estado fetal, aunque acepta su uso en casos concretos con el consentimiento de la paciente.⁵⁹ Al menos dos estudios multicéntricos se están llevando a cabo en estos momentos, y de sus resultados se espera que se puedan extraer conclusiones mejor fundamentadas.

En conclusión, aunque es posible que en los próximos años asistamos a una mejora en la capacidad de detectar las alteraciones en la homeostasis fetal, por el momento, los indicadores obstétricos tradicionales de

asfixia perinatal, en especial las alteraciones en el registro cardiotocográfico y en el análisis puntual del pH fetal, siguen ofreciendo un diagnóstico impreciso y poco específico, que aporta una información muy limitada acerca de las condiciones experimentadas por el feto durante el parto.

1.1.3. Estado fetal no tranquilizador y eventos hipóxicos centinelas. Una nueva perspectiva

1.1.3.1. Estado fetal no tranquilizador

En 1998 el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, junto con el Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral, declaró que los términos sufrimiento fetal y asfixia intraparto eran incorrectos y que debían ser abandonados. Las razones eran múltiples, pero el argumento principal que condujo a esta decisión fue que los signos en los que se basa el diagnóstico de "sufrimiento fetal" son muy poco específicos de auténtico compromiso fetal y pueden conducir a actitudes obstétricas inadecuadas.^{2, 60} Se entendía que el término clásico de sufrimiento fetal (*fetal distress*), además de ser impreciso e inapropiado, no describía adecuadamente el estado del feto durante el parto y originaba problemas médico-legales. Este grupo de trabajo propuso la sustitución del término "*sufrimiento fetal*" por el menos comprometido de "*estado fetal no tranquilizador*".²

Con el nuevo término de *estado fetal no tranquilizador* se designan aquellas situaciones en las que el registro cardiotocográfico se aleja de los patrones normales y menos frecuentemente, a la existencia de una acidosis fetal, cuando se realiza una toma de sangre del cuero cabellado. Mientras el término *sufrimiento fetal* señala de forma taxativa la existencia de un desorden y afectación fetal, el término *estado fetal no tranquilizador* indica la incertidumbre asociada a los datos disponibles. Es por ello, que el Grupo de Trabajo Internacional señala la necesidad de aumentar la precisión del término estado fetal no tranquilizador mediante una descripción del signo clínico o de la prueba que ha conducido a dicho diagnóstico.²

1.1.3.2. Eventos hipóxicos centinelas

El Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral distinguió dos escenarios típicos que tienen lugar durante el parto: uno caracterizado por la presencia de signos poco específicos por sí mismos de afectación fetal (estado fetal no tranquilizador), que sólo en ocasiones se corresponde con una situación de hipoxia-isquemia en el feto; y otro en el que ha tenido lugar un evento hipóxico agudo de la suficiente magnitud como para lesionar a un feto previamente sano, al que denominaron *evento hipóxico centinela*. Este episodio agudo puede ocurrir anteparto o intraparto y ser silente, y sólo cuando tiene expresividad clínica puede ayudar a definir el momento de la agresión hipóxico-isquémica.²

Aunque no existe una definición explícita de los eventos hipóxicos centinelas, este grupo de trabajo señaló que en esta categoría debía incluirse cualquier acontecimiento hipóxico agudo de la suficiente magnitud como para originar una lesión neurológica hipóxica en un feto previamente intacto y sin compromiso hipóxico crónico. Los ejemplos que el grupo de trabajo menciona son: la rotura uterina, el desprendimiento de placenta, el prolapso de cordón, el embolismo de líquido amniótico, la exanguinación fetal debida a la existencia de *vasa previa*, y la hemorragia feto-materna.²

A continuación se resume la información disponible sobre la incidencia y la morbimortalidad asociada a los eventos hipóxico centinelas.

1.1.3.2.1. Rotura uterina

Se define como cualquier solución de continuidad en la pared del útero gestante, con expulsión del producto o sin ella, que pone en peligro la vida de la madre, del feto, o de ambos.⁶¹ Su incidencia ha disminuido en los países desarrollados a lo largo del siglo pasado, gracias a los progresos en la asistencia obstétrica, aunque se observa un discreto incremento en los últimos años debido al aumento en la tasa de cesáreas. La prevalencia actual en Occidente se sitúa en 1/1.000-1/2.000 partos,^{62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69} mientras que en los países subdesarrollados continúa siendo un problema de considerable magnitud, con una incidencia del 1%.⁶¹

El factor de riesgo más importante para la aparición de una rotura uterina es la existencia de una cicatriz en

el músculo uterino. En los países occidentales el riesgo de rotura es significativamente mayor entre las mujeres que han tenido una cesárea en una gestación anterior.^{63, 70, 71, 72, 73} Otros factores que han sido implicados en el aumento del riesgo de rotura uterina - generalmente en el contexto de un parto vaginal tras cesárea anterior - han sido: la inducción del parto con prostaglandinas,^{71, 74} la edad materna superior a 30 años,^{63, 67, 75} la existencia de más de una cesárea anterior y un corto intervalo entre gestaciones.⁶⁵ Por el contrario, un parto vaginal con éxito después de una cesárea parece que confiere protección frente a la rotura uterina en gestaciones posteriores.⁷⁴ El pronóstico materno ha mejorado de forma espectacular, aunque la morbilidad materna continúa siendo elevada. La mortalidad materna en los países desarrollados es inferior al 1%, y las complicaciones más frecuentes son: la anemia aguda con necesidad de transfusión, la rotura vesical y la necesidad de histerectomía.⁶¹

La mortalidad perinatal referida en la literatura para la rotura uterina varía entre el 2 y el 20%.^{64, 65, 66, 68, 71, 76} Esta diferencia depende principalmente de si se incluyen o no los partos pretérmino, y de si se estudian todas las roturas o sólo aquellas que ocurren específicamente en partos tras cesárea anterior.

La morbilidad perinatal ha sido estudiada sólo desde el punto de vista obstétrico. Los niños que nacen tras sufrir una rotura uterina presentan acidosis, bajas puntuaciones en el test de Apgar y necesidad de reanimación avanzada en un porcentaje significativo. La frecuencia de acidosis marcada ($\text{pH} < 7,00$) en la gasometría de cordón oscila entre el 23,5% y el 42,5%,^{62, 64, 65} y una puntuación de Apgar inferior a 7 a los 5 minutos de vida es referida en hasta un 40% de los recién nacidos.^{62, 69} Existen pocos datos sobre otros signos de morbilidad perinatal: un estudio refiere un 53% de necesidad de reanimación avanzada,⁶⁴ y tres ofrecen los porcentajes de recién nacidos que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos, que varían entre el 28 y el 48%.^{64, 66, 69} En ninguno de estos trabajos se describe cuántos de los recién nacidos fueron prematuros ni las tasas de morbilidad específicas de éstos, por lo que no resulta posible extraer conclusiones fiables acerca del efecto real de la rotura

uterina sobre el recién nacido. Hasta el momento no se ha estudiado la prevalencia de encefalopatía hipóxico-isquémica entre los neonatos a término que nacen

después de una rotura uterina, ni la evolución posterior de estos niños (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Morbilidad perinatal asociada a la rotura uterina

Estudio, año (Nº referencia)	Población	Criterios de exclusión	Nº de casos	Prevalencia	Mortalidad perinatal	pH < 7,00, %	Apgar 5 minutos ≤ 7, %	RCP Avanzada	% de ingreso en UCIN
Leung, 1993 (62)	159.456 partos	No especificados	99	0,06% (1 / 1610)	6%	42,5%	40%	No datos	No datos
Yap, 2000 (64)	38.027 partos	No especificados	19	0,06% (1 / 2001)	10,5%	23,5%	28,0%	53%	47,5%
Bujold, 2002 (65)	48.470 partos	No especificados	23	0,047% (1 / 2107)	4,5%	39%	No datos	No datos	No datos
Kieser, 2002 (66)	114.933 partos	No especificados	39	0,033% (1 / 2947)	2,6%	No datos	20,5%	No datos	28,2%
Ofir, 2003 (67)	117.685 partos	Roturas incompletas	42	0,035% (1 / 2802)	19%	No datos	10,3%§	No datos	No datos
Ofir, 2004 (68)	No datos	No especificados	53	-	22,7%	No datos	17%§	No datos	No datos
Petersson 2007 (69)	24.181 partos	No especificados	22	0,09% (1 / 1099)	0%	No datos	45%§	No datos	50%

§ Test de Apgar menor de 7 a los cinco minutos

1.1.3.2.2. Desprendimiento prematuro de la placenta (abrupto de placenta)

Se define como la separación parcial o total de la placenta, normalmente inserta en la pared uterina, en cualquier momento antes del nacimiento. Es una de las causas más frecuentes de hemorragia del tercer trimestre y afecta al 0,5-3% de las gestaciones.⁷⁷ Aunque no es un evento frecuente, estudios epidemiológicos refieren un aumento de su incidencia en las últimas décadas. Una proporción importante de este mayor número puede estar relacionado con su mejor diagnóstico, gracias al uso de los ultrasonidos; pero también se ha implicado al aumento del consumo de tabaco y de cocaína como responsables parciales de la mayor frecuencia de desprendimientos placentarios que ocurren en la actualidad.^{78, 79} Otros factores

relacionados son la edad materna avanzada, la multiparidad, las gestaciones múltiples, los desórdenes hipertensivos y la presencia de factores protrombóticos.^{77, 79, 80, 81, 82, 83, 84} Sin embargo, la mayoría de los casos de abrupto de placenta siguen teniendo un origen desconocido.⁸⁰ El desprendimiento prematuro de la placenta guarda una relación estrecha con la prematuridad y con el crecimiento intrauterino restringido. Aunque el abrupto se manifiesta como un accidente agudo, su origen reside más probablemente en estadios precoces de la gestación. Los exámenes anatomopatológicos sugieren que el abrupto está asociado con una vascularización placentaria anormal, con trombosis y con perfusión placentaria disminuida.⁸⁵ Los fetos con crecimiento intrauterino retardado tienen casi 10 veces más probabilidades de presentar un

desprendimiento de la placenta antes del nacimiento.⁸⁰ El riesgo de recurrencia en embarazos siguientes es de un 10-15% (10-30 veces superior al riesgo en un embarazo sin este antecedente).⁷⁷

Las complicaciones maternas asociadas con el abruptio de placenta incluyen la pérdida masiva de sangre, la coagulación intravascular diseminada, la insuficiencia renal, y ocasionalmente la muerte.⁸⁰

La mortalidad perinatal global asociada a este evento hipóxico centinela es alta, 12% en un estudio epidemiológico reciente que incluyó más de 7,5 millones de partos en EEUU.⁸⁰ Esta tasa incluye las muertes anteparto, que fueron las más numerosas, así como las muertes intraparto y neonatales (hasta los 28 días de edad). Esto supone un riesgo relativo de 14,5 respecto a los partos en los que no se da este accidente. El 51% de los casos de abruptio tuvieron lugar en gestaciones inferiores a las 37 semanas, y fueron las muertes en prematuros las responsables del 55% del exceso de mortalidad asociada con este evento. A pesar de su estrecha relación con el bajo peso al nacimiento, estos

niños sólo contribuyeron con un 9% de la mortalidad por abruptio. El grado de separación de la placenta se relaciona con el riesgo de mortalidad fetal y perinatal, de modo que los desprendimientos severos - de al menos el 75% - dan lugar a las tasas de mortalidad más elevadas.⁸⁶ Los resultados de incidencia y mortalidad obtenidos en otros estudios son similares al presentado anteriormente. Más recientemente, un trabajo ha examinado la incidencia y la mortalidad asociada al abruptio de placenta en gestaciones múltiples.⁸⁷ En este estudio, que compara más de 15 millones de partos en Estados Unidos, la incidencia de abruptio aumentó con el número de fetos gestantes, aunque la mortalidad relativa fue menor cuanto mayor era el número de fetos.

Es sorprendente que a pesar de la incidencia de este clásico evento centinela, ningún estudio ha examinado las consecuencias que el desprendimiento de placenta tiene específicamente en el recién nacido a término, ni su posible papel en la génesis de asfisia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica (Tabla 1.4).

Tabla 1.4. Morbimortalidad perinatal asociada al abrupto de placenta

Estudio, año (n° referencia)	Población	Criterios de exclusión	N° de casos	Prevalencia	Mortalidad perinatal	pH AU < 7, %	Apgar 5 minutos ≤ 7, %	RCP avanzada	% de ingreso en UCIN
Naeye, 1977 (85)	53.518 partos	No referidos	No referido	-	3,96/1000	No referido	No referido	No referido	No referido
Ananth, 1999 (86)	53.371 partos	Placenta previa Historias incompletas	530	1%	1,6%	No referido	No referido	No referido	No referido
Ananth, 2001 (80)	7.508.655 partos	Gestaciones múltiples	46.731	0,62%	12%*	No referido	No referido	No referido	No referido
Sheiner, 2003 (82)	72.995 partos a término	Gestaciones pretérmino	219	0,3%	OR 30**	No referido	No referido	No referido	No referido
Salihu, 2005 (87)	15.488.076 partos	No referidos	93.968	0,62%	Intraparto: 8,3% Neonatales: 4,2%	No referido	No referido	No referido	No referido
Pitaphrom 2006 (88)	111.375 partos	Gestaciones múltiples	103	0,092%	16,5%	No referido	No referido	No referido	No referido
Budde, 2007 (81)	No referido	No referidos	No referido	1%	13%	No referido	No referido	No referido	No referido

* Mortalidad global, que comprende las muertes anteparto después de la semana 20, las muertes intraparto, y las muertes neonatales (hasta los 28 días de vida)

** Odds Ratio frente a los partos en los que no hubo desprendimiento placentario

1.1.3.2.3. Prolapso del cordón umbilical

Es la aparición del cordón umbilical por debajo de la presentación fetal, tras la rotura de la bolsa de líquido amniótico. La compresión del cordón por la presentación fetal o por el propio cérvix uterino durante las contracciones dificulta o impide la normal circulación feto-placentaria.

La incidencia del prolapso de cordón descendió a lo largo del siglo pasado, desde una tasa aproximada de 6/1.000 partos en 1932, hasta una tasa de 2/1.000 partos en 1995.^{89, 90} Los últimos estudios refieren una incidencia máxima de 1/210 partos,⁹¹ hasta una mínima de 1/2.382.⁹² Los factores de riesgo sugeridos son: presentaciones no cefálicas (50% de los casos),^{91, 93, 94} peso al nacimiento inferior a 2500 g (30-50%)^{91, 94, 95} y prematuridad.^{89,94,95} Otro factor predisponente previamente referido es la gestación múltiple (6-10%),^{93,}

⁹⁴ aunque parece que en estos casos el exceso de riesgo queda confinado al segundo gemelo, debido sobre todo al mayor porcentaje de presentaciones anómalas que tienen lugar en éste.⁹⁴

Tradicionalmente se ha asociado con una mortalidad perinatal del 50%,⁹⁵ sin embargo, desde que hace más de medio siglo se adoptara como manejo del prolapso de cordón el rechazo de la presentación fetal para evitar la compresión de los vasos umbilicales y la realización urgente de una cesárea, la mortalidad ha descendido hasta tasas próximas o inferiores al 10%.⁹² Los últimos trabajos refieren tasas de mortalidad de entre 1%,⁹¹ y el 8,3%.⁹⁴ Ninguno de los estudios realizados separa a los prematuros del total de la población, por lo que no es posible saber cuál es la mortalidad perinatal de los recién nacidos a término tras un prolapso de cordón.

Los escasos estudios disponibles son obstétricos y han analizado como signos de morbilidad perinatal únicamente la presencia de acidosis y las puntuaciones bajas en el test de Apgar. Un estudio,⁸⁹ encontró un pH de cordón inferior a 7,1 en el 16% de los fetos. La prevalencia de puntuaciones de Apgar inferiores a 7 a

los 5 minutos ha oscilado entre 6,6% y 15,8%.^{92, 94} En ninguno de estos trabajos se especificó el porcentaje de estos neonatos que fueron prematuros. La morbilidad neonatal, la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica y la evolución posterior de estos niños no han sido examinadas en ningún estudio (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Morbimortalidad perinatal asociada al prolapso de cordón

Estudio, año (Nºcita)	Población	Criterios de exclusión	Nº de casos	Prevalencia	Mortalidad perinatal	pH AU < 7, %	Apgar 5 minutos ≤ 7, %	RCP avanzada	% de ingreso en UCIN
Murphy 1995 (89)	56.283 partos	No especificados	132	1/426 0,23%	Intraparto: 4,5% Neonatales: 4,8%	16% (pH < 7,1)	7%	No referido	30%
Roberts, 1997 (95)	19.996 partos	Extra-hospitalarios	70	1/285 0,35%	No referido	No referido	No referido	No referido	No referido
Uygur, 2002 (93)	32.457 partos	No especificados	77	1/421 0,23%	3,9%	No referido	No referido	No referido	No referido
Qureshi, 2004 (92)	15.273 partos	No especificados	19	1/2382 0,12%	0	No referido	15,8%	No referido	10,5%
Kahana, 2004 (94)	121.227 partos	No especificados	456	1/265 0,4%	8,3%	No referido	6,6% (< 7)	No referido	No referido
Dilbaz, 2006 (91)	16.874 partos	Malf. congénitas	80	1 /210 0,47%	1,25% (neonatal)	No referido	6,3% (< 7)	No referido	7,5%

1.1.3.2.4. Embolismo de líquido amniótico

El embolismo de líquido amniótico (ELA) es un síndrome obstétrico infrecuente, caracterizado por su presentación súbita durante el embarazo, el parto o el posparto inmediato y por su alta letalidad.⁹⁶ Su incidencia varía entre 1 por cada 6.000 y 1 por cada 80.000 nacimientos,^{96, 97} y es responsable del 10% de las muertes maternas en los países occidentales.⁹⁶ La revisión más reciente realizada sobre tres millones de partos en Estados Unidos encontró una incidencia de 7,7 casos por cada 100.000 nacimientos.⁹⁸ Los factores de riesgo que se han asociado han sido la edad materna superior a 35 años, la presencia de preeclampsia, placenta previa, abrupcio de placenta o rotura uterina, así como la inducción médica del parto, y el parto por fórceps o por cesárea.^{98, 99} La mortalidad materna en los últimos dos grandes estudios poblacionales ha oscilado entre el 13 % y el 21,6%.^{98, 99} Una revisión previa sobre cuarenta y seis casos documentados de embolismo de líquido amniótico ocurridos en Estados Unidos, no halló factores sociodemográficos maternos asociados a este accidente, aunque sí se encontró una relación significativa entre el sexo fetal masculino y la aparición de embolismo. El embolismo de líquido amniótico tuvo lugar durante el trabajo de parto en el 70% de los casos y durante la realización de una cesárea en el 19%. La mortalidad materna fue del 61%, con una supervivencia sin secuelas neurológicas del 15%. Cuando el embolismo ocurrió antes del nacimiento, sólo el 39% de los fetos afectados sobrevivieron.⁹⁶

La fisiopatología del ELA no es bien conocida. Se ha estipulado que el factor desencadenante es el paso de líquido amniótico a través del lecho venoso placentario a

la circulación materna. La entrada de una sustancia extraña induciría la liberación de mediadores inflamatorios endógenos (histamina, bradiquina, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos), de forma similar a la secuencia que se produce en la anafilaxia y en la sepsis.

El diagnóstico es clínico, aunque los hallazgos anatomopatológicos son característicos (aparición de elementos de origen fetal en la circulación pulmonar materna). Sin embargo, su ausencia no descarta la enfermedad, cuando ésta se presenta durante el parto, la realización de una cesárea o el posparto inmediato (30 minutos) con los signos clínicos característicos y sin que se pueda encontrar otra explicación más adecuada. Las manifestaciones clínicas son: colapso cardiovascular, desde hipotensión arterial hasta parada cardíaca; hipoxia aguda: disnea, cianosis, edema agudo de pulmón o parada respiratoria; encefalopatía (generalmente de origen hipóxico): pérdida de conciencia, convulsiones; coagulopatía: coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis, hemorragia clínica incoercible; fallo renal; y respuesta sistémica inflamatoria con fallo multiorgánico.

La repercusión neurológica del embolismo de líquido amniótico sobre el recién nacido a término no es conocida. Los pocos estudios disponibles describen únicamente la morbilidad perinatal y neonatal general; y no existen datos sobre la prevalencia de encefalopatía hipóxico-isquémica en esta población, ni sobre la evolución de estos niños pasado el periodo neonatal (Tabla 1.6).

Tabla 1.6. Morbimortalidad perinatal asociada al embolismo de líquido amniótico

Estudio, año (Nºreferencia)	Nº de casos	Diagnóstico clínico	Diagnóstico AP	Muerte materna	Supervivencia materna sin secuelas neurológicas	Signos afectación fetal intraparto	Muerte perinatal	Apgar	pH	RCP avanzada	Ingreso en UCIN
Price, 1985 (100)	1º	Sí	Sí	Sí	No	LA meconial Alteración RCTG	No referida	0/2	No referido	No referido	No referido
	2º	Sí	Sí	Sí	No	Alteración RCTG	No referida	No referidos	No referido	No referido	No referido
Clark, 1995 (96)	46	Todos (criterios inclusión clínicos)	Autopsia en 22/46. 73%: signos AP de embolismo	61%	15%	Bradycardia 17%	19%	No referido	11/11: pH < 7,00 pH medio: 6,79	No referido	No referido
Fletcher, 1999 (97)	1	Sí	No	No	Si	LA meconial Alteración RCTG	No	No referido	No referido	Si	No referido
Perdrix, 2003 (101)	1	Sí	Sí	Sí	No	No referidos	No	5/6	No referido	Sí	No referido
Kramer, 2006 (99)	180	Sí	No referido	13%	No referida	No referidos	No referida	No referido	No referido	No referido	No referido
Abenheim, 2008 (98)	227	Sí	No referido	21,6%	No referida	No referidos	No referida	No referido	No referido	No referido	No referido

AP = anatomopatológico; RCP: reanimación cardiopulmonar; LA: líquido amniótico; RCTG: registro cardiotocográfico

1.1.4. Indicadores neonatales tradicionales de asfixia perinatal. Fortalezas y debilidades.

1.1.4.1. Test de Apgar

En 1953 Virginia Apgar propuso un sistema de evaluación del estado de los recién nacidos basado en la suma de las puntuaciones de cinco variables clínicas: frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, respuesta refleja, tono muscular y color. Cada variable se puntúa entre 0 y 2 y una puntuación total superior a 7 se considera normal.¹⁰² El propósito originario del test de Apgar era evaluar el estado al nacimiento y la respuesta a las medidas de reanimación, pero la amplitud y facilidad de su uso condujo a su empleo como indicador diagnóstico de asfixia perinatal y pronóstico del recién nacido. En los años 80 varios estudios cuestionaron su utilización con este fin, y en 1996, la Academia Americana de Pediatría (AAP), junto con el Colegio de Obstetricia y Ginecología de los Estados Unidos, alertaron sobre el uso inapropiado de la puntuación de Apgar, en especial cuando se utiliza con la intención de señalar el pronóstico neurológico del neonato o con la intención de servir como prueba de una presunta asfixia intraparto.¹⁰³ Recientemente, ambas asociaciones se han ratificado en la exigencia de que el test de Apgar no se utilice de forma aislada para diagnosticar una agresión asfíctica intraparto y/o para predecir el desarrollo neurológico posterior del recién nacido.¹⁰⁴

Algunas de las variables incluidas en el test de Apgar, como el tono, el color o la respuesta a estímulos, dependen de la maduración del neonato, y los niños pretérmino suelen recibir puntuaciones más bajas, aunque no hayan estado sometidos a una agresión hipóxico-isquémica.¹⁰³ Además, otros factores maternos y fetales pueden influir en el test de Apgar, entre estos: anestesia materna, otras medicaciones o drogas recibidas por la madre, enfermedades congénitas del recién nacido (neuromusculares, cardíacas, malformaciones cerebrales o infecciones intrauterinas).¹⁰³ Incluso en recién nacidos a término sanos, diversos factores pueden dar lugar a disminuciones modestas en el resultado del test. Se ha comprobado que los varones reciben, de media,

puntuaciones inferiores que las niñas; y que los niños con peso elevado o edad gestacional superior a 40 semanas también tienden a puntuar menos. Los hijos de madres primíparas, fumadoras, que reciben anestesia epidural y los segundos gemelos son más propensos a recibir puntuaciones más bajas.¹⁰⁵ Aunque el test de Apgar se basa en datos objetivos, la puntuación por parte del examinador es subjetiva, habiéndose observado que existe una significativa variabilidad entre observadores a la hora de establecer la puntuación de un recién nacido, que se acentúa en el caso de niños intubados y niños prematuros.¹⁰⁶ La correlación entre el test de Apgar y otros indicadores perinatales es en general pobre. Se ha estudiado la relación entre el test de Apgar y el pH en sangre de cordón, así como con el déficit de bases y el lactato. La mayoría de los trabajos han observado una correlación positiva, pero muy modesta; y algunos incluso no han podido llegar a establecer dicha correlación.^{107, 108, 109}

Las advertencias de la Academia Americana de Pediatría y del Colegio de Obstetricia y Ginecología de los Estados Unidos se basaron fundamentalmente en el trabajo de Nelson et al, quienes en 1981 publicaron los resultados del seguimiento de 49.000 niños nacidos dentro del *Collaborative Perinatal Project of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*, entre 1959 y 1966. Con el fin de establecer la posible relación entre la parálisis cerebral infantil y los eventos adversos durante el parto, se compararon las puntuaciones de Apgar, tanto al primero como a los minutos 5, 10, 15 y 20 de vida, con el estado neurológico de los niños a los 7 años de edad (Tabla 1.7-a).¹¹⁰ Los resultados mostraron que las puntuaciones bajas en el test de Apgar eran más frecuentes entre los niños que desarrollaron parálisis cerebral; sin embargo la mayoría de los niños con parálisis cerebral tenían valores de Apgar superiores a 7 tanto al minuto como a los cinco minutos de vida. Las puntuaciones bajas en el test de Apgar, especialmente cuando no se producía una recuperación en los primeros 15-20 minutos de vida, resultaron altamente predictivas de muerte en el periodo neonatal, pero no fueron tan eficaces para predecir disfunción neurológica en la infancia.

Tabla 1.7. Valor predictivo del test de Apgar en la población general (a)						
Estudio, año (Nº de referencia)	Población	Resultado	Momento de evaluación	Apgar 0-3	Apgar 4-6	Apgar 7-10
Nelson, 1981 (110)	49.000 RN >2500 g en EEUU 1959-1966.	Muerte en el primer año	5 minutos	15,5%	5,7%	1%
			10 minutos	34,4%	12,5%	1,8%
			20 minutos	59%	23,2%	2,4%
		Parálisis cerebral (PC) en supervivientes	5 minutos	4,7%	0,9	0,2
			10 minutos	16,7%	1,6%	0,4%
			20 minutos	57,1%	5,2%	0,3%
Moster, 2001 (116)	235.165 RN >2500 g en Noruega, 1983-1987.	Muerte neonatal	5 minutos	16,4%	2,3%	0,05%
		Muerte a los 8 años		3%	0,4%	0,2%
		Parálisis cerebral		6,8%	2,7%	0,09%
		Retraso mental sin PC		1,3%	0,6%	0,1%
		Discapacidad neurológica sin PC / retraso mental		4,2%	1%	0,5%

Tabla 1.7. Valor predictivo del test de Apgar en la población general (b)				
Estudio, año (Nº de referencia)	Población	Resultado	Momento de evaluación	Odds ratio para Apgar < 7 frente a Apgar ≥ 7
Thorngren-Jerneck, 2001 (105)	1.208.705 RNT en Suecia, 1988-1997.	Parálisis cerebral	5 minutos	31,4 (IC 95%: 27,3-36,1)
		Retraso mental		9,5 (IC 95%: 7,2-9,5)
		Epilepsia		7,86 (IC 95%: 6,6-9,4)
Odd, 2008 (111)	212.606 RNT varones en Suecia, 1973-1976	Bajo cociente intelectual a los 18 años	5 minutos	1,14 (IC 95%: 1,03-1,27)
			Después de los 5 minutos	1,35 (IC 95%: 1,07-1,69)

Estos datos, y los provenientes de estudios similares más recientes,^{108, 112, 113, 114} han conducido a la idea de que la parálisis cerebral sólo se debe en una minoría de los casos a un acontecimiento intraparto, y que por tanto, es necesaria una gran cautela antes de atribuir cualquier lesión neurológica al proceso del parto. En este sentido, el Grupo de Trabajo Internacional para la

Parálisis Cerebral en 1999, incluyó el test de Apgar como uno de los criterios que, junto con otros, sugiere un probable origen intraparto, pero que por sí mismo no es específico (Tabla 1.8). Para contabilizar como criterio, el Apgar debe ser igual o menor a 6 durante un tiempo superior a cinco minutos.²

Tabla 1.8. Criterios para atribuir una parálisis cerebral a un suceso intraparto
International Cerebral Palsy Task Force, 1999 ²

Criterios esenciales
<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de acidosis metabólica en muestras de sangre fetal, umbilical o en los primeros minutos de vida (pH < 7,00 y déficit de bases \geq 12 mmol/l) 2. Encefalopatía neonatal moderada o grave de aparición temprana en recién nacidos de más de 34 semanas de edad gestacional 3. Parálisis cerebral de tipo tetraparesia espástica o discinética
Criterios que tomados en conjunto sugieren un origen intraparto, pero que por sí solos son inespecíficos
<ol style="list-style-type: none"> 4. Aparición de un evento hipóxico centinela inmediatamente antes o durante el parto 5. Deterioro súbito y sostenido de la frecuencia cardíaca fetal, generalmente después de la aparición de un evento hipóxico centinela, tras un periodo de registro normal 6. Puntuaciones de Apgar 0-6 durante más de 5 minutos 7. Presencia de afectación multisistémica en los primeros días de vida 8. Evidencia de lesión cerebral aguda en las pruebas de imagen

Sin embargo, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio de Obstetricia y Ginecología de los Estados Unidos fueron más estrictos, y en 1996 declararon que para ser tenido en cuenta como criterio, el Apgar debía mantenerse entre 0 y 3 durante más de cinco minutos.¹⁰³ Además estas dos sociedades exigen, para atribuir una parálisis cerebral a un evento hipóxico intraparto, cuatro criterios, de los cuales uno es el test de Apgar (Tabla 1.9).¹¹⁵ En el último documento de

consenso publicado por ambas asociaciones en 2006, no se comenta de forma explícita este punto, aunque sí se insiste en las limitaciones de la prueba.¹⁰⁴ Hay que tener en cuenta que el test de Apgar puede verse modificado por las maniobras de reanimación que se practican en la actualidad, y pasado el primer minuto de vida, ser más un reflejo de los resultados de la reanimación que del estado real del recién nacido.¹⁰⁴

Tabla 1.9. Criterios para atribuir discapacidad neurológica en la infancia a un suceso intraparto. Neonatal Encephalopathy Committee Opinion, 2003 ¹¹⁵

Criterios esenciales (debe cumplirlos todos)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Acidosis metabólica en sangre arterial umbilical (pH < 7 y déficit de bases \geq 12 mmol/l) 2. Inicio precoz de encefalopatía moderada o grave en recién nacidos de más de 34 semanas 3. Parálisis cerebral de tipo tetraparesia espástica o discinética 4. Exclusión de otras posibles etiologías: traumatismos, trastornos de coagulación, infecciones, síndromes genéticos
Criterios adicionales que tomados en conjunto sugieren un origen intraparto, pero que no son específicos de una agresión hipóxico-isquémica
<ol style="list-style-type: none"> 5. Evento hipóxico centinela que acontece inmediatamente antes o durante el parto 6. Aparición súbita y de forma sostenida de bradicardia o pérdida de variabilidad en el registro cardiotocográfico, junto con desaceleraciones variables o tardías persistentes, normalmente después de un evento hipóxico centinela, y tras un periodo de registro normal 7. Puntuaciones de Apgar 0-3 durante más de 5 minutos 8. Participación multisistémica en las primeras 72 horas de vida 9. Estudios de neuroimagen precoces que muestren lesiones cerebrales agudas no focales

En los últimos años varios estudios poblacionales han tratado de documentar el valor predictivo del test de Apgar en la población general (Tabla 1.7). Moster et al. estudiaron a todos los niños con un peso al nacimiento superior a 2.500 gramos sin malformaciones congénitas, nacidos en Noruega entre 1983 y 1987, y relacionaron las puntuaciones de Apgar al minuto y a los cinco minutos con el estado neurológico en la infancia. De los 235.165 niños seguidos hasta los 8 años de edad, 292 (0,1%) tuvieron una puntuación de Apgar en el quinto minuto igual o inferior a 3, y 1.373 (0,6%) tuvieron una puntuación de 4-6. En comparación con los niños con puntuaciones de Apgar a los cinco minutos de 7-10, los niños con bajas (0-3) e intermedias (4-6) puntuaciones en el test de Apgar tuvieron un riesgo relativo de muerte en el periodo neonatal de 386 y 45, respectivamente, y un riesgo relativo de parálisis cerebral de 81 y 31. Aunque el grupo de mayor riesgo fue el que presentó puntuaciones de Apgar 0-3 tanto al minuto como a los cinco minutos de vida (riesgo relativo de 642 para muerte neonatal y de 145 para parálisis cerebral), los niños que tuvieron una puntuación de Apgar 0-3 al primer minuto y mostraron una recuperación posterior hasta valores normales a los cinco minutos, tuvieron 17 veces más probabilidades de presentar parálisis cerebral en la infancia.¹¹⁶ Aunque estos datos parecen señalar un efecto independiente del estado al nacimiento, evaluado mediante el test de Apgar, sobre el estado neurológico en la infancia, es importante recordar que esta prueba no es específica de asfixia intraparto y que puede verse alterada en otras situaciones. Sólo la concurrencia de indicadores intraparto (entre ellos una puntuación baja en el test de Apgar) y la presencia de manifestaciones clínicas en el periodo neonatal son indicativas de agresión hipóxico-isquémica aguda, y eso siempre que se hayan descartado otras etiologías.^{2, 115} De hecho, los mismos autores del estudio presentado anteriormente, estudiaron a continuación un subgrupo de la población original con el objetivo de establecer si los recién nacidos con bajas puntuaciones de Apgar presentaban un riesgo aumentado de discapacidad neurológica menor en la edad escolar. Los niños con discapacidad neurológica grave (parálisis cerebral, retraso mental)

fueron excluidos de este subanálisis. Los resultados mostraron que los recién nacidos con puntuaciones de Apgar 0-3 a los cinco minutos de vida, y clínica de encefalopatía en la primera semana de vida, tenían un riesgo incrementado de alteraciones motoras menores, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos del aprendizaje, alteraciones visuales, trastornos del comportamiento y epilepsia. Sin embargo los niños con bajas puntuaciones de Apgar que posteriormente no desarrollaron encefalopatía neonatal, no mostraron incremento de riesgo para ninguna de las variables estudiadas.¹¹⁷ Estos resultados concuerdan con los publicados en 1988 por Elleberg y Nelson: en una población de 39.000 recién nacidos con un peso superior a 2.500 gramos, fue la presencia conjunta de puntuaciones bajas en el test de Apgar, clínica de encefalopatía en el periodo neonatal y convulsiones lo que supuso el mayor riesgo de parálisis cerebral en la infancia (545 casos por cada 1.000 niños). Como contraste, la presencia aislada de una puntuación baja en el test de Apgar, sin clínica neonatal posterior, se asoció con una incidencia de parálisis cerebral de 2,9 casos por cada 1.000 niños, frente a la prevalencia de 1,3 / 1.000 que se encontró entre los recién nacidos de bajo riesgo (puntuaciones normales en el test de Apgar y ausencia de clínica neurológica en el periodo neonatal).¹¹⁸

El análisis de todos los nacidos en Suecia entre 1988 y 1997, mostró también un incremento del riesgo de presentar en la infancia parálisis cerebral, retraso mental y epilepsia, para los niños a término con puntuaciones de Apgar inferiores a 7 a los 5 minutos de vida.¹⁰⁵ Así mismo, la puntuación inferior a 7 en el test de Apgar se ha relacionado con un aumento significativo en el riesgo de presentar un bajo cociente intelectual a los 18 años de edad.¹¹¹ (Tabla 1.7-b). Como se ha mencionado anteriormente, estos datos no permiten valorar la relación entre asfixia intraparto y secuelas neurológicas en la infancia, puesto que en ambas poblaciones, otros factores predisponentes o causantes de parálisis cerebral o de otras alteraciones neurológicas pueden dar lugar en el momento del nacimiento a test de Apgar alterados o subóptimos, sin que haya existido una agresión hipóxico-isquémica durante el parto.

El valor predictivo del test de Apgar puede ser mayor entre los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica. En este grupo de recién nacidos, la presencia de un test de Apgar bajo, especialmente a los 5 minutos de vida o más tarde, es un dato que apoya el origen intraparto de la encefalopatía, y se ha comprobado que predice la severidad de la clínica, la posibilidad de muerte en el periodo neonatal, la posibilidad de que se produzcan lesiones en otros órganos y sistemas además del SNC, y la evolución neurológica tras el periodo neonatal.^{117, 119, 120, 121, 122, 123} En este caso el valor predictivo del test de Apgar se incrementa cuando se acompaña de otros indicadores perinatales, como la acidosis grave en sangre de cordón umbilical, o el tiempo transcurrido hasta que se inicia la respiración espontánea.

En un ensayo clínico multicéntrico que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de la reanimación neonatal con y sin oxígeno suplementario, y que involucró a 591 recién nacidos de más de 1000 gramos,¹²⁴ la puntuación de Apgar al quinto minuto de vida, fue el predictor más potente de muerte neonatal precoz en este grupo de niños de alto riesgo (niños con indicaciones para la reanimación cardiopulmonar). Asimismo, una puntuación inferior a 4 a los cinco minutos de vida se asoció con la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada y/o

severa.¹²² La combinación de una puntuación baja en el test de Apgar al quinto minuto de vida más la presencia de acidosis severa en cordón umbilical ($\text{pH} < 7,00$) aumenta la capacidad predictiva de la prueba sobre el resultado de muerte neonatal, en niños a término con o sin encefalopatía (riesgo relativo: 3.204).¹¹⁹

Aunque los estudios que han evaluado el papel del test de Apgar en la predicción de la evolución neurológica posterior son limitados (Tabla 1.10), en un estudio realizado en una población de 84 niños a término con encefalopatía hipóxico-isquémica, la puntuación de Apgar mostró una correlación positiva con la presencia de convulsiones en el periodo neonatal, así como con el desarrollo neurológico adverso al año de vida.¹²¹

Por otra parte, un Apgar inferior 5 a los cinco minutos puede predecir la aparición de afectación multisistémica perinatal. En un estudio de nuestro grupo realizado sobre 72 recién nacidos con indicadores de asfixia perinatal se encontró una asociación significativa entre las puntuaciones de Apgar y la extensión y gravedad de la disfunción multiorgánica. El valor del test de Apgar inferior a 5 a los cinco minutos de vida se asoció de forma independiente con el número de órganos gravemente afectados en los niños con enfermedad hipóxico-isquémica.¹²⁵

Tabla 1.10. Valor predictivo del test de Apgar en los niños con EHI

Estudio, año	Población	Resultado	Apgar bajo	Apgar normal
Finer, 1981(123)	95 RNT con EHI. Comparación Apgar 5 minutos 0-3 (bajo) vs 4-10 (normal)	Muerte y/o discapacidad neurológica grave	57%	15%
		Discapacidad leve-moderada	14%	32%
		Evolución normal	29%	53%
Caravale, 2003 (121)	84 RNT con EHI: Apgar 5 minutos < 5 (bajo) vs Apgar 5 minutos ≥ 5 (normal)	Muerte al año	20%	2%
		Parálisis cerebral, ceguera, sordera y/o retraso desarrollo grave (al año)	20%	5%
		Alteración motora mínima y/o retraso leve desarrollo (al año)	20%	13%

En conclusión, aunque el test de Apgar tiene valor predictivo de muerte, gravedad de la EHI y/o afectación multisistémica, esta prueba clínica no puede ser utilizada de forma aislada para predecir de forma certera el desarrollo neurológico de un recién nacido. Pero en conjunción con otros datos perinatales, y sobre todo, en presencia de encefalopatía neonatal, es un dato valioso que contribuye a determinar la secuencia del daño hipóxico-isquémico y a señalar la categoría de riesgo en la que se encuentra el recién nacido. La puntuación de Apgar a los cinco minutos de vida parece tener una mayor capacidad predictiva en este grupo de niños.

1.1.4.1. Acidosis umbilical

Durante la gestación, el valor medio de pH en arteria umbilical es de 7,37 (\pm .03). Al nacimiento, los valores medios en arteria umbilical oscilan entre 7,20 y 7,29, con un límite inferior (media - 2 DS) de 7,02-7,18.¹²⁶ Hasta años recientes se ha considerado acidosis la presencia de un pH en arteria umbilical inferior a 7,20. Sin embargo, más recientemente, la acidosis perinatal (patológica o significativa) ha sido redefinida como un valor de pH en arteria umbilical inferior a 7,00, dándosele más importancia al componente metabólico.^{109, 127} Algunos autores han propuesto considerar acidosis cuando el pH se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar por debajo de la media para una población de recién nacidos determinada.^{106, 127} El Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral exige como criterio de acidosis perinatal (fetal, umbilical o en los primeros minutos de vida), valores de pH inferiores a 7,00 con déficit de bases superior a 12 mmol/l (Tabla 1.8).²

Se ha sugerido que el déficit de bases, que refleja el componente metabólico de la acidosis, tiene más valor para identificar un episodio asfíctico y determinar la profundidad y duración del mismo.^{128, 129, 130} Esto es así porque el pH arterial no sólo es el resultado de la hipoxia fetal y del subsiguiente metabolismo anaerobio, sino que también depende del estado respiratorio materno.¹³¹ Sin embargo, los resultados de los estudios no son concluyentes a este respecto, y de hecho, algunos de ellos han señalado que en los niños con acidosis que posteriormente presentaron una

encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipercarbía severa fue la norma, y que estos niños mostraron valores de PCO₂ en la gasometría umbilical significativamente más elevados que aquellos con acidosis, pero que no tuvieron encefalopatía en el periodo neonatal.^{127, 132, 133} Además, los niños que mostraron diferencias significativas entre la PCO₂ en arteria umbilical y en vena umbilical, tuvieron con más frecuencia encefalopatía clínica, convulsiones, afectación multisistémica y evolucionaron con secuelas. Una diferencia grande entre la PCO₂ arterial y la venosa es un signo de la disminución del flujo arterial fetal hacia la placenta y puede indicar que ha tenido lugar un episodio asfíctico agudo cerca del momento del nacimiento.¹³³

El análisis de la diferencia arteriovenosa en el pH podría orientar también hacia la causa de la acidosis. Estudios en animales y observacionales en humanos han señalado que cuando se produce una compresión del cordón umbilical, lo que resulta en una disminución aguda del flujo sanguíneo desde la placenta hacia el feto, el pH arterial resulta más afectado que el venoso, que permanece en límites normales o muestra alteraciones mínimas, como resultado del normal intercambio gaseoso en la placenta. Por el contrario, la alteración de la función placentaria produciría una marcada disminución tanto del pH arterial como del venoso. En un estudio que comparó valores de pH procedentes de recién nacidos con el antecedente de prolapso de cordón (ejemplo de compresión umbilical) con los de niños nacidos tras desprendimiento de placenta (paradigma de disminución del flujo sanguíneo placentario), los resultados mostraron una diferencia media entre el pH arterial y venoso de 0,25 puntos en los casos de prolapso, mientras que en los casos de abruptio la diferencia fue de 0,06 puntos. Utilizando como valor de corte 0,15 puntos de diferencia entre el pH arterial y el venoso, se pudo distinguir entre ambos eventos centinelas con una precisión del 92%.¹³⁴ La compresión umbilical debida a la presencia de nudos verdaderos también da como resultado una diferencia arteriovenosa en el pH umbilical, aunque ésta es menos marcada que en el caso del prolapso de cordón sintomático (diferencia media de 0,08 puntos) En los partos normales la diferencia entre ambos valores oscila entre 0,03 y 0,07 puntos.¹³⁵

Papel del lactato. El lactato procedente de sangre de arteria umbilical está producido por el feto y su nivel se incrementa en la hipoxia-isquemia fetal.^{43, 107} Los niveles de lactato durante la hipoxia constituyen una medida indirecta del grado de hipoxia tisular. Aunque tradicionalmente se ha considerado que el lactato era tóxico para el cerebro fetal, porque facilitaba el edema cerebral y la necrosis, datos recientes sugieren que el lactato podría también tener efectos positivos sobre el metabolismo del feto. Estudios en animales han mostrado que el feto puede utilizar el lactato como sustrato energético, y de hecho, el corazón fetal obtiene un tercio de su energía a partir del lactato. Análisis in vitro han encontrado además que el lactato tiene un efecto vasodilatador sobre la vasculatura de la placenta, y esto podría jugar un papel en la restauración del flujo placentario en los casos de insuficiencia placentaria.⁴³ En los estudios que han medido simultáneamente el pH y los niveles de lactato, se ha observado que existe una estrecha correlación entre estos dos parámetros, lo que probablemente se deba a que el lactato es el principal componente metabólico en la acidosis fetal.^{107, 136}

Es posible que la medición del lactato tenga mejor valor predictivo cuando se realiza en los primeros minutos de vida que cuando se toma el valor de sangre de cordón. La hiperlactacidemia en adultos y niños enfermos se correlaciona con la tasa de mortalidad y con la posibilidad de secuelas entre los supervivientes. En recién nacidos con distrés respiratorio y en los sometidos a oxigenación mediante membrana extracorpórea, los valores elevados de ácido láctico son predictivos de mortalidad. En un estudio sobre neonatos con indicadores de asfixia intraparto, las cifras de lactato

a los 30 minutos de vida en sangre arterial se correlacionaron bien con las del déficit de bases, y ambas mediciones, con la gravedad del cuadro clínico en el periodo neonatal.¹³⁶

Otra medida de utilidad es el cociente lactato / piruvato en sangre de cordón. En condiciones de déficit de oxígeno se forma lactato a partir del piruvato, mientras que cuando el suministro de oxígeno se restaura el lactato se transforma en piruvato. El cociente lactato / piruvato es un reflejo del estado de oxidorreducción celular y del grado de hipoxemia. En recién nacidos con indicadores de asfixia intraparto, o con factores de riesgo obstétrico, tanto términos como pretérminos, este cociente medido en sangre de arteria umbilical se correlacionó con el grado de morbilidad en el periodo neonatal y fue predictivo de la presencia de encefalopatía y de la evolución posterior.¹³⁷

Los trabajos que han evaluado el valor predictivo del pH umbilical sobre la morbilidad neonatal y la evolución a largo plazo muestran resultados dispares (Tabla 1.11). En general el valor del pH por sí solo en cuanto a la predicción de la morbilidad neonatal o las secuelas a largo plazo, tiene una baja sensibilidad y valor predictivo positivo; aunque el valor predictivo negativo y la especificidad son algo mejores.^{107, 108, 109, 138} La capacidad predictiva de la prueba mejora considerablemente cuando se eligen los valores de pH más bajos,^{119, 127, 130, 131, 132, 139} cuando se elige como punto de corte un déficit de bases elevado (mayor de 16 o mayor de 20)^{128, 131} y cuando se combinan los datos de la gasometría con las puntuaciones de Apgar a los cinco minutos de vida y con la respuesta a las medidas de reanimación (Tabla 1.12).^{127, 130, 131, 132, 139}

Tabla 1.11. Valor predictivo del pH de cordón umbilical

Estudio, año (n° referencia)	Población	Punto de corte de pH / déficit de bases /lactato/ otros	Variable estudiada	Descripción
Ruth, 1988 (108)	982 RN	pH < 7,15	Evolución neurológica adversa	S 21%; E 89%; VPP 8%; VPN 96%
		Lactato > 5,4		S 12%; E 91%; VPP 5%; VPN 96%
Low, 1995 (128)	59 RNT con acidosis	Déficit de bases > 16 mmol/l	Morbilidad neonatal general	40% de los recién nacidos tuvieron afectación en SNC, pulmonares, cardiovasculares y/o renales
Nagel, 1995 (126)	30 RN con acidosis	pH < 7,00	Morbilidad neonatal y evolución adversa	77 % de los RN ingresaron en UCIN, 27% necesitaron ventilación mecánica, 6,6% fallecieron en periodo neonatal, 14% de supervivientes mostraron alteraciones neurológicas menores al año
Van den Berg, 1996 (132)	84 RN con acidosis comparados con 84 controles	pH < 7,00	Morbilidad neonatal general	Asociación con morbilidad perinatal (Apgar, reanimación), con ingresos en UCIN y con complicaciones neurológicas, respiratorias, cardiovasculares y gastrointestinales
Low, 1997 (129)	58 RNT con acidosis perinatal	Déficit de bases 12-16 mmol/l	Morbilidad neonatal general	27% de los RN con encefalopatía hipóxico-isquémica, 50% RN con afectación respiratoria; 19% con afectación cardiovascular; 5% con afectación renal
Chou, 1998 (137)	23 RNT + 35 RNPT con indicadores de asfisia perinatal	Lactato elevado + cociente lactato/ piruvato elevado	Encefalopatía neonatal	S 100%; E 94,5%
Belai, 1998 (133)	82 RNT con pH AU < 7,00	pH < 6,90	Encefalopatía neonatal	S 74% E 67%
			Convulsiones	S 76% E 64%
			Neurodesarrollo anormal	S 73% E 66%
Andres, 1999 (127)	93 RN con pH AU < 7,00	pH < 7,00	Morbilidad perinatal y neonatal	Asociación con EHI (6,69 vs 6,93), RCP (6,83 vs 6,93), intubación (6,83 vs 6,94), convulsiones (6,75 vs 6,93), CIR (6,72 vs 6,93)
Casey, 2001 (119)	132.228 RNT	pH ≤ 7,00	Muerte neonatal	Riesgo relativo 180
		pH ≤ 6,90		Riesgo relativo 708
		pH ≤ 6,80		Riesgo relativo 3204
Nagyman, 2001 (140)	29 RNT con indicadores de asfisia perinatal	pH < 6,90	Encefalopatía moderada/grave	S 71%; E 73%; VPP 46%; VPN 89%
		Déficit bases > 17 mmol/l		S 83%; E 67%; VPP 50%; VPN 94%
Mercuri, 2002 (120)	157 RNT con EHI	pH < 7,00	Parálisis cerebral	S 65%; E 53%
Toh, 2002 (131)	35 RNT con EHI	Déficit de bases > 20 mmol/l	Muerte / discapacidad neurológica	S 63%; E 90%; VPP 94%; VPN 69%
		pH < 7,10		S 73,7%; E 90%; VPP 93,3%; VPN 64,3%
Victory, 2004 (109)	20.456 partos; 71 RN con pH AU < 7,00	pH < 7,20	Ingreso en UCIN	S 40%; E 75%. El 50% de los RN con pH <7,00 ingresaron en UCIN
			Ventilación mecánica	S 69%; E 68%
Thorngren-Jerneck, 2004 (105)	62 RNT con EHI	pH < 7,10	Encefalopatía moderada/grave	S 94%; E 33%; VPP 67%; VPN 80%
			Muerte/ parálisis cerebral	S 100%; E 25%; VPP 39%; VPN 100%

AU: arteria umbilical; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RN: recién nacidos; RNT: recién nacidos a término; RNPT: recién nacidos pretérmino; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.

Tabla 1.12. Valor predictivo del test de Apgar y del pH de cordón umbilical cuando se utilizan en combinación

Estudio, año	Población	Indicador	Variable examinada	Descripción
Ruth, 1988 (108)	982 RN	Apgar 5-min ≤ 7 + pH AU $< 7,15$	Parálisis cerebral y/o retraso del desarrollo	S 7%; E 99%; VPP 27%; VPN 96%
Sehdev, 1997 (130)	35 RN de más de 26 semanas de edad gestacional	Apgar 5-min < 7 + pH $< 7,00$ + déficit de bases ≥ 16 mmol/l	Morbilidad neonatal general	S 79% ; E 81%
Toh, 2000 (131)	35 RNT con EHI	Déficit de bases ≥ 20 y Apgar 5-min < 4	Muerte / discapacidad neurológica a los 18 meses de edad	S 66,7%; E 100%; VPP 100%; VPN 62,5%
Casey, 2001 (119)	132.228 RNT	pH $\leq 7,00$ + Apgar 5-min 0-3	Muerte neonatal	RR 3.204 (1864-5508) Muerte neonatal: 180/1000 si Apgar 0-3; 12 /1000 si Apgar 4-6; 0,1/1000 si Apgar 7-10

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RN: recién nacidos; RNT: recién nacidos a término; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; RR: riesgo relativo.

En un grupo de recién nacidos a término con pH en arteria umbilical $\leq 7,00$, pero sin otros signos de depresión perinatal (puntuaciones de Apgar normales, no necesidad de reanimación cardiopulmonar), y que no precisaron ingreso en cuidados intensivos, el estado general, la exploración neurológica y los potenciales evocados auditivos fueron equivalentes a los controles sin acidosis, aunque los neonatos con acidosis tuvieron más alteraciones bioquímicas transitorias (creatinina elevada, elevación de transaminasas, presencia de hemoglobina/mioglobina en orina).¹⁴¹ Los recién nacidos con buen estado al nacimiento, aun con acidosis perinatal, no manifiestan signos de encefalopatía en el periodo neonatal y su estado general y neurológico es comparable al de cualquier otro neonato normal.¹⁴²

Se ha tratado de evaluar el efecto de la tasa de recuperación del pH sobre el pronóstico general y neurológico de los recién nacidos. Shah et al., estudiaron los valores del déficit de bases durante las primeras horas de vida en 244 neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica. El 96% de los niños mostraron niveles normales en las primeras 4 horas

después del nacimiento. No hubo diferencias significativas en la evolución neonatal ni durante la infancia entre el grupo en el que hubo recuperación y en el que no la hubo. La terapia con bicarbonato tampoco influyó en la velocidad de recuperación del déficit de bases ni en el estado clínico de los niños.¹⁴³

1.1.4.3. Fracaso para iniciar movimientos respiratorios y necesidad de reanimación avanzada

La necesidad e intensidad de la reanimación tras el nacimiento ha sido asociada con un aumento en el riesgo de muerte en el periodo neonatal y con mayor posibilidad de presentar encefalopatía y alteraciones multisistémicas.^{139, 144} El valor predictivo positivo de la necesidad de intubación en la sala de partos sobre la aparición de convulsiones fue de un 80% cuando se combinó con la presencia de acidosis umbilical severa y con la existencia de puntuaciones en el test de Apgar a los cinco minutos inferiores a 5.¹⁴⁴ Tomado de forma aislada, no es útil para predecir el grado de afectación neonatal ni la evolución posterior de los recién nacidos (Tabla 1.13).

Tabla 1.13. Valor predictivo de la reanimación avanzada al nacimiento				
Estudio, año (n° referencia)	Población	Medida evaluada	Resultado	Descripción
Perlman, 1996 (144)	96 RNT con indicadores de asfisia perinatal	pH AU \leq 7,00 + intubación	Convulsiones en el periodo neonatal	OR 163 (7,9-3343) S 100%, E 94%; VPP 50%
		pH AU \leq 7,00 + Apgar 5-min \leq 5 + intubación		OR 340 (17,8-6480) S 80%; E 99%; VPP 80%
Ekert, 1997 (139)	178 RNT con indicadores perinatales de asfisia + EHI	Inicio respiración espontánea después de 10 min + necesidad de masaje cardiaco	Muerte /discapacidad neurológica (parálisis cerebral, retraso mental, déficit visual o auditivo)	S 71%; E 67%; VPP 67%; VPN 79%. Valor predictivo global del modelo: 73%.
				S 74%; E 71%; VPP 69%; VPN 76%
Saugstad, 2005 (122)	591 RN > 1000g que requirieron reanimación avanzada	Apgar 5-min < 4	Muerte en la primera semana de vida	OR 14 (6,7-29,2) S 27%; E 97%
		Frecuencia cardiaca a los 5 min \leq 60 lpm		OR 16,5 (3,1-86,5) S 6%; E 100%

AU: arteria umbilical; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RN: recién nacidos; RNT: recién nacidos a término; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; OR: Odds ratio.

1.1.4.4. Otros indicadores de hipoxia-isquemia perinatal

Debido al escaso valor predictivo de los indicadores neonatales tradicionales de asfisia perinatal, en los últimos años se ha hecho un esfuerzo por encontrar otros signos o marcadores bioquímicos que puedan contribuir al diagnóstico; hasta el momento estos hallazgos han tenido poca trascendencia clínica. Los más estudiados han sido: el porcentaje de normoblastos en sangre de cordón, el recuento de plaquetas, y los valores de troponina I y eritropoyetina.

Porcentaje de células rojas nucleadas (normoblastos).

La presencia de células rojas nucleadas en el cordón umbilical y en la sangre del recién nacido es un buen indicador de la existencia de un episodio previo de hipoxemia. Los normoblastos son las primeras células derivadas de las unidades de formación acelerada de eritrocitos, y se producen como consecuencia de la acción de la eritropoyetina sobre sus precursores. A su vez, la síntesis de eritropoyetina en el hígado fetal- y en menor medida en los riñones- se incrementa marcadamente en situaciones de hipoxia. Por otra parte, en cualquier situación de hipoxia-isquemia fetal, se reduce el riego sanguíneo al bazo, lo que disminuye la capacidad de éste para retirar de la circulación los normoblastos inmaduros.¹⁴⁵ En situaciones de hipoxia

aguda, la eritropoyesis se puede activar por mecanismos diferentes a la eritropoyetina.¹⁴⁶ La interleucina-6, por ejemplo, se eleva en respuesta a la hipoxia aguda, y es capaz de inducir la maduración de los precursores de eritrocitos.¹⁴⁷

Aunque en la sangre del recién nacido sano se puede encontrar un pequeño número de normoblastos (alrededor del 0,1% de las células rojas circulantes),¹⁴⁸ es sumamente raro ver más de 10 de estas células por cada 100 leucocitos. Además de la hipoxia, las situaciones que pueden dar lugar a un aumento en este porcentaje son: 1) edad gestacional inferior a 28 semanas; 2) isoimmunización Rh; 3) transfusión feto-fetal; 4) incompatibilidad ABO; 5) retraso del crecimiento intrauterino; 6) diabetes materna mal controlada; 7) infecciones congénitas; y 8) corioamnionitis.^{148,149} La aparición de normoblastos en sangre se produce entre 12 y 24 horas después del episodio de hipoxia, y su descenso no se hace evidente hasta siete días más tarde. En el recién nacido a término sano, sin embargo, la pequeña cantidad de células rojas nucleadas presentes al nacimiento se aclaran rápidamente de la sangre, y prácticamente dejan de ser visibles al tercer día de vida.¹⁴⁸ Las células rojas nucleadas son un marcador tanto de hipoxia aguda como crónica, y para diferenciar ambos tipos de episodios es necesario

conocer el momento de aparición y la duración de su presencia en la sangre.^{149, 150}

Se ha encontrado fuerte relación entre el número de normoblastos en sangre de cordón y la presencia de meconio en líquido amniótico, trazados patológicos de la frecuencia cardíaca fetal (especialmente ausencia de aceleraciones), nacimiento mediante cesárea urgente, acidosis perinatal, bajas puntuaciones en el test de Apgar, necesidad de reanimación cardiopulmonar avanzada, e ingreso en cuidados intensivos.^{148, 151, 152, 153}

Hay datos que apuntan a que la presencia de células nucleadas en sangre de cordón no sólo señalan una situación de riesgo de asfisia en el periodo perinatal, sino que son un indicador de que se ha producido lesión neurológica de origen hipóxico-isquémico. Las cifras de normoblastos en sangre umbilical fueron significativamente más altas en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica respecto a los controles sanos, y entre los niños que a los tres años de edad tuvieron mostraron un neurodesarrollo anormal.¹⁵² Entre los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica, el incremento en el número de eritroblastos en sangre periférica se ha relacionado con la extensión y la severidad de la afectación multisistémica.¹⁵⁴

Recuento de plaquetas. La hipoxemia, la acidosis y la hipotensión pueden producir disfunción hematológica. Entre otros efectos, la producción de plaquetas puede verse afectada, lo que dará lugar a una disminución en el recuento de plaquetas que se hará evidente a partir de los cinco días después del episodio hipóxico-isquémico. La presencia de trombopenia al nacimiento o en los primeros cinco días de vida señala que el episodio asfíctico tuvo lugar más probablemente antes del inicio del parto.¹⁴⁹

Eritropoyetina. La eritropoyetina se forma en el hígado fetal durante los dos primeros trimestres. A partir del tercer trimestre y en las primeras semanas de vida postnatal, la producción de eritropoyetina se traslada desde el hígado hasta los riñones. Los niveles de eritropoyetina se incrementan en respuesta a la hipoxia tisular desde la semana 26 de gestación, produciendo efectos visibles sobre la eritropoyesis.¹⁴⁶ Se han encontrado niveles altos de eritropoyetina en sangre de cordón en casos de restricción del crecimiento

intrauterino, hipertensión materna, preeclampsia, tabaquismo, isoimmunización Rh y diabetes materna.¹⁴⁸

Troponina I. La troponina I es un complejo proteico formado por tres subunidades, que impide la formación de puentes de actina-miosina, y por tanto regula la contracción muscular. Al igual que la troponina T, tiene una isoforma específica cardíaca, aunque en general es más cardioespecífica que la troponina T. Su presencia en suero es un signo de lesión miocárdica, puesto que no se detecta en individuos sanos, ni en adultos, ni en niños o fetos. Se ha observado que los recién nacidos con indicadores de asfisia perinatal tienen cifras elevadas de troponina I en sangre de cordón, en relación con el grado de acidosis y con la puntuación en el test de Apgar. Entre los niños con acidosis perinatal, la mayor elevación en las cifras de troponina I tanto en sangre de cordón, como a los 3 y a los 7 días de vida permitió diferenciar a los niños con encefalopatía significativa (moderada o severa) y a los niños que fallecieron.¹⁵⁵

1. 2. Encefalopatía neonatal

1.2.1. Definición operativa

La encefalopatía neonatal es un síndrome clínico definido por la presencia de disfunción neurológica durante la primera semana de vida. Se llama encefalopatía hipóxico-isquémica a la constelación de signos neurológicos presentes en el recién nacido a término durante el periodo neonatal tras un episodio de asfisia perinatal. La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es un síndrome de gravedad variable que se caracteriza por deterioro en la alerta y la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, alteraciones en los reflejos, y ocasionalmente, convulsiones.^{2, 18}

La asfisia perinatal no es la única causa de encefalopatía neonatal, aunque durante muchos años ambos términos fueron sinónimos. En 1992 Leviton y Nelson alertaron sobre el uso inapropiado del término encefalopatía hipóxico-isquémica en los casos en los que la etiología del cuadro no se conoce, y recomendaron utilizar el término más amplio de

encefalopatía neonatal en aquellas ocasiones en las que no se pudiera documentar de forma certera el origen hipóxico-isquémico de la enfermedad.¹⁵⁶ El Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral también ha recomendado el uso del término encefalopatía neonatal, sin utilizar apellidos que hagan presuponer el origen o la causa del cuadro.²

Durante los años 90 varios estudios epidemiológicos, utilizando una definición amplia de encefalopatía, señalaron que los acontecimientos hipóxicos durante el parto aparecían como antecedente en sólo una pequeña proporción de los casos de encefalopatía neonatal; y que otros factores sociodemográficos, maternos y prenatales eran responsables de la mayor parte de los casos de esta enfermedad.^{113, 114, 157} Estos estudios también sugerían que algunos signos tradicionales de afectación fetal intraparto podían ser el primer síntoma de una alteración neurológica previa;¹¹³ y que las manifestaciones neurológicas neonatales tenían su origen mayoritariamente en el periodo prenatal.¹⁵⁷ Las definiciones de encefalopatía utilizadas por estos autores no exigían la presentación del cuadro clínico desde el nacimiento, sino en cualquier momento durante la primera semana de vida; incluían signos como convulsiones aisladas y problemas respiratorios y/o en la alimentación en ausencia de alteración en el estado de conciencia, y no excluían los cuadros clínicos que se presentaban de forma estática ni a los recién nacidos con malformaciones congénitas. Sin embargo, cuando se utilizan criterios operativos más estrictos, como son la presencia tanto de indicadores perinatales de asfixia intraparto como de encefalopatía clínica inmediata tras el nacimiento, los estudios neuroimagnológicos, en particular la resonancia magnética, no apoyan el origen

prenatal de la encefalopatía, sino que señalan claramente la existencia de daño cerebral de carácter hipóxico-isquémico agudo.^{158, 159, 160} En un cuidadoso estudio que examinó esta cuestión, más de un 90% de los recién nacidos a término con encefalopatía neonatal precoz y sin malformaciones congénitas mostraron patrones de lesión cerebral en la resonancia magnética característicos de agresión hipóxico-isquémica perinatal.¹⁵⁹

En el presente, se considera que la encefalopatía neonatal es un síndrome clínico definido por disfunción neurológica precoz durante los primeros días de vida, y caracterizado por deterioro variable en la alerta y la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, alteraciones en la excitabilidad, y ocasionalmente, convulsiones. Este síndrome clínico no es específico, sino que puede ocurrir por múltiples causas: tóxicos maternos, traumatismo obstétrico, hipoxia-isquemia, trastornos metabólicos congénitos, etc. La causa más frecuente en el neonato a término es la agresión asfíctica o hipóxico-isquémica alrededor del nacimiento y el correlato clínico de esta agresión es la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Por otra parte, la agresión asfíctica aguda al cerebro, suficiente para producir secuelas permanentes, obligatoriamente se manifestará en el periodo neonatal en forma de encefalopatía hipóxico-isquémica.⁷ Ésta, es el nexo obligado entre acontecimientos intraparto y secuelas posteriores, y en su ausencia, no se puede atribuir ningún tipo de discapacidad neurológica posterior a un supuesto acontecimiento intraparto.^{1, 2, 7, 8, 18} Nosotros atribuimos la encefalopatía neonatal a una agresión hipóxico-isquémica perinatal en base a los criterios mostrados en la Tabla 1.14.

Tabla 1.14. Criterios para establecer el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en recién nacidos de más de 34 semanas		
Parto	Esencial	Cualquiera de ambos antecedentes: <ul style="list-style-type: none"> • Evento hipóxico centinela que acontece inmediatamente antes o durante el parto • Aparición súbita y de forma sostenida de una alteración en el registro cardiotocográfico (pérdida de la variabilidad, desaceleraciones variables o tardías persistentes o desaceleración prolongada-bradicardia sostenida)
	Adicional (Apoyo)	<ul style="list-style-type: none"> • pH cuero cabelludo fetal < 7,20
Perinatal	Esencial	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica en sangre arterial umbilical (pH < 7 y déficit de bases ≥ 12 mmol/l) y/o • Apgar a los cinco minutos < 5
	Adicional (Apoyo)	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de reanimación cardio-pulmonar
Neonatal	Esencial	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción neurológica presente desde el nacimiento y que persiste durante los primeros días de vida • Exclusión de otras posibles etiologías: traumatismos, trastornos de coagulación, infecciones, síndromes genéticos o anomalías estructurales sugestivas de agresión hipóxico-isquémica antenatal
	Adicional (Apoyo)	<ul style="list-style-type: none"> • Participación multisistémica en las primeras 72 horas de vida • Estudios de neuroimagen precoces que muestren lesiones cerebrales agudas no focales

1.2.2. Tipos de agresión hipóxico-isquémica

Los primeros estudios en fetos animales mostraron que la agresión hipóxico-isquémica podía dar lugar a dos patrones diferentes de lesiones, dependiendo de la intensidad y de la duración de la agresión. La *asfisia parcial prolongada*, conseguida mediante reducción en el flujo útero-placentario o mediante oclusión parcial del cordón umbilical, daba lugar a edema cerebral y lesionaba preferentemente la corteza cerebral y la sustancia blanca, especialmente en la región parasagital, que es la que se corresponde con zonas de vascularización limítrofe. En casos más graves podían verse lesiones además en los ganglios basales.¹⁶¹ No todos los animales sometidos a asfisia intrauterina parcial tuvieron lesión cerebral; los animales dañados fueron aquellos que desarrollaron acidosis grave e hipotensión, y el grado de lesión neuronal estuvo en relación con el grado de hipotensión.^{19, 161}

La asfisia aguda e intensa, también denominada *asfisia total*, (de 10 minutos de duración) obtenida

mediante oclusión completa del cordón umbilical afectaba sobre todo a los núcleos basales, al tálamo (especialmente núcleos posterior y ventrolateral), al hipocampo, al tronco del encéfalo (tubérculos cuadrigéminos, oliva superior, núcleos sensitivos del trigémino) y a la médula espinal. Estas son las estructuras del sistema nervioso que en el feto a término reciben en condiciones fisiológicas el mayor aporte sanguíneo. En estos casos era característica también la ausencia de edema cerebral.^{19, 161, 162, 163} Cuando los episodios de asfisia total se prolongaban hasta los 25 minutos todos los animales sin excepción fallecían en los minutos siguientes a consecuencia del daño irreversible en el miocardio.¹⁶¹

Se ha descrito un tercer patrón consistente en episodios de *asfisia recurrente*. En modelos animales esta agresión consiste en agresiones hipóxico-isquémicas de 5 minutos de duración cada 30 minutos; o de 2 minutos cada 5 minutos. En los trabajos de experimentación, estos episodios sensibilizaron a los fetos animales de tal manera que el grado de necrosis neuronal, así como la intensidad de los cambios

hemodinámicos (hipotensión, acidosis) fue mayor, lo que sugiere que este tipo de agresión tiene un efecto acumulativo. En la asfixia recurrente, la lesión predominante se produjo en el núcleo estriado, y en menor medida, en la corteza parasagital, tálamo y cerebelo.^{19, 161, 164}

Gracias a los estudios con neuroimagen,

principalmente a la resonancia magnética, se han podido observar patrones similares en recién nacidos humanos.^{158, 160, 165} Los casos clínicos y las revisiones procedentes de la literatura sugieren que estos diferentes patrones de lesiones se corresponden con distintos antecedentes obstétricos, formas de presentación clínica y pronósticos (Tabla 1.15).

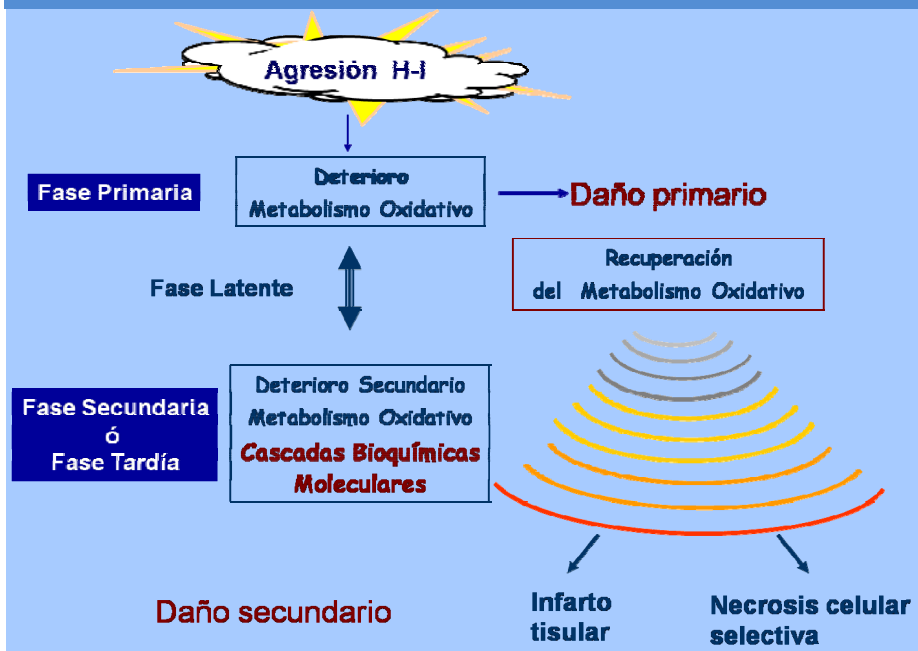
Tabla 1.15. Patrones de lesión cerebral hipóxico-isquémica y su correlación clínica. ^{30, 120, 158, 159, 160, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 170}			
		Asfixia aguda profunda ("total")	Asfixia moderada prolongada ("parcial")
Frecuencia		35%	65%
Antecedentes perinatales	Embarazo	Sin incidencias reseñables	Sin incidencias reseñables. Discreto aumento del porcentaje de niños con bajo peso. Más frecuente en varones
	Alteración RCTG	Bradicardia terminal tras un evento hipóxico centinela	Alteraciones frecuentes, inespecíficas (50-65%)
	Evento hipóxico centinela	35-90%	10-25%
	Puntuación de Apgar	Muy baja (≤ 3 en primer minuto)	Amplio rango de puntuaciones
	Reanimación avanzada	75-100%	Variable
	Acidosis	40-50% $<7,00$; 33% $<6,9$	Variable
Clínica neonatal	Encefalopatía	Moderada-severa	Todos los grados
	Convulsiones	$\approx 80\%$ Más graves y difíciles de controlar	$\approx 40\%$
	Afectación multisistémica	Puede faltar o ser subclínica/paucisintomática	Frecuente, gravedad en relación con el grado de encefalopatía
Neuroimagen	Patrón de lesiones en la resonancia magnética	Lesiones de severidad variable en putamen, tálamo, caudado. Pérdida de intensidad de señal en brazo posterior de cápsula interna. Frecuentemente coexisten con daño en corteza cerebral y sustancia blanca, de diferente intensidad.	Lesiones en sustancia blanca (periventricular, subcortical y difusa) y en corteza, especialmente en región parasagital (zonas de vascularización limitrofe)
Anatomía Patológica		Necrosis neuronal en tálamo, hipotálamo, ganglios basales (sobre todo putamen), hipocampo, tronco cerebral (formación reticular, sustancia negra)	
Evolución	Mortalidad	25-35%	10%
	Neurodesarrollo	Anormal 80-100%: parálisis cerebral (tetraparesia espástica, diplejía, PC discinética) Microcefalia. Alteraciones visuales. Retraso mental. Epilepsia. Incapacidad para la alimentación oral	Anormal 25-50%, en relación con grado EHI: Microcefalia, alteraciones visuales, retraso psicomotor, parálisis cerebral (sobre todo diplejía).

1.2.3. Mecanismos patogénicos del daño cerebral hipóxico-isquémico

El daño cerebral hipóxico-isquémico es un proceso complejo que comienza con la agresión y que continúa durante el periodo de recuperación. Este proceso consta de varias fases; inicialmente y de forma inmediata tras la agresión tiene lugar una marcada reducción del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno, glucosa y otros sustratos al cerebro, dando lugar a un fracaso del metabolismo energético primario. Tiene lugar entonces una reducción de fosfatos de alta energía (ATP) y fosfocreatina, a la vez que se genera una acidosis tisular. El fracaso energético primario da lugar a una pérdida de la homeostasis iónica de la membrana de las células neurales y se produce una marcada liberación y alteración en la recaptación de aminoácidos excitotóxicos, lo que conduce a edema citotóxico y a un incremento de la concentración de calcio intracelular que activa diversas cascadas bioquímicas que incluyen lipasas, proteasas y endonucleasas, lo que conduce a la muerte celular. Esta es la denominada *fase primaria del daño*. Cuando la reperfusión cerebral tiene lugar en un intervalo temporal razonable, el edema citotóxico puede resolverse transitoriamente y acontece una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro (*fase latente*). Es probable que la aparición e inicio de la fase latente dependa de eventos sensibilizantes o por el contrario precondicionantes: temperatura corporal, disponibilidad de sustrato, etcétera. Esta fase latente

corresponde a la "*ventana terapéutica*": un periodo de tiempo durante el cual el inicio de una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral y transcurrido este, el daño no será reducido por ninguna intervención.¹⁷¹ La duración de esta ventana terapéutica tras la resucitación no es conocida en recién nacidos humanos y probablemente su duración dependerá de numerosos factores, incluyendo la gravedad de la agresión y los otros factores mencionados. Los estudios en modelos animales y los realizados en humanos con espectroscopia de resonancia magnética indican que su duración no es mayor de 6-8 horas.^{171, 172, 173} Tras la fase latente, tiene lugar una fase de deterioro del metabolismo oxidativo que puede extenderse varios días y que comienza aproximadamente entre las 6 y las 15 horas postagresión (Figura 1.1). Este deterioro energético secundario difiere del primario en que la reducción de ATP y fosfocreatina no se acompaña de acidosis.¹⁷⁴ La magnitud del fracaso energético secundario se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad ulterior y la alteración del crecimiento cerebral.¹⁷³ Durante esta fase, denominada *secundaria* o *tardía*, tienen lugar una serie de reacciones bioquímicas, celulares y moleculares en cascada que extienden y agravan el daño durante las horas siguientes y que conducen a daño del tejido nervioso en forma de infarto tisular (destrucción de todos los elementos celulares del tejido nervioso), necrosis neuronal selectiva y apoptosis (suicidio celular controlado genéticamente).

Figura 1.1. Mecanismos patogénicos del daño cerebral hipóxico-isquémico.¹⁷¹



1.2.3.1. La ventana terapéutica

En la práctica clínica, no es factible intervenir terapéuticamente durante el fracaso energético primario o fase primaria del daño, por lo que cualquier intervención terapéutica es restringida a la fase latente o al inicio de la fase secundaria. La *fase latente*, el intervalo de tiempo que media entre la fase primaria y secundaria de fracaso energético, corresponde a la "ventana terapéutica"; un periodo de tiempo durante el cual el inicio de una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral y transcurrido este periodo de tiempo, el daño no será reducido por ninguna intervención. La duración de esta ventana terapéutica tras la resucitación no es conocida en recién nacidos humanos y probablemente su duración dependerá de numerosos factores, probablemente los mismos que condicionan la gravedad del fracaso energético primario. Los estudios en modelos animales y los realizados en humanos con espectroscopia de resonancia magnética indican que su duración no es mayor de 6-8 horas. En la

última década, el mejor conocimiento de los acontecimientos que se producen tras la agresión hipóxico-isquémica ha dado lugar a una intensa investigación sobre nuevas estrategias terapéuticas neuroprotectoras. Dentro de estas posibilidades terapéuticas, la hipotermia ha sido la que más atención ha recibido en los últimos años y los resultados más recientes son prometedores.

1.2.3.2. Hipotermia cerebral moderada

La reducción en 2-4° Celsius la temperatura cerebral, iniciada durante la agresión, durante la fase de reperusión o durante la fase latente, tiene un claro efecto neuroprotector y previene o aminorar el daño cerebral.^{175, 176, 177} Los mecanismos por los cuales la hipotermia moderada protege o reduce el daño cerebral hipóxico-isquémico, no son bien conocidos, pero presumiblemente incluyen: 1) menor deterioro del metabolismo oxidativo, 2) disminución de la liberación

de neurotransmisores excitatorios, 3) menor activación de las caspasa-3 y reducción de la muerte celular apoptótica, 4) reducción de la síntesis de radicales libres, 5) supresión de la reacción inflamatoria y también, de la activación microglial.^{178, 179}

En resumen, la hipotermia parece actuar en diversos procesos de las múltiples cascadas bioquímicas que conducen al daño cerebral, y en modelos animales su efecto neto es una atenuación del fracaso energético secundario y atenuación del daño histopatológico. La hipotermia moderada puede ejercer efectos protectores sobre el cerebro sometido a lesión hipóxico-isquémica al intervenir en diferentes puntos de las cascadas bioquímicas que conducen al daño cerebral, además de prolongar la duración de la ventana terapéutica y actuar de forma sinérgica con otras estrategias neuroprotectoras.¹⁷¹

Hasta el momento se han llevado a cabo o están en proceso 12 ensayos clínicos en recién nacidos que evalúan el efecto del tratamiento con hipotermia moderada sobre la mortalidad y la discapacidad neurológica tras encefalopatía hipóxico-isquémica moderada y grave. La evidencia de la eficacia de la hipotermia, obtenida del conjunto global de los estudios disponibles, ha sido examinada en cuatro meta-análisis independientes. El primer meta-análisis, publicado en el año 2006, incluyó sólo los tres ensayos clínicos realizados con gran número de pacientes. Este meta-análisis refirió una mejoría significativa en la prevalencia de muerte y

discapacidad (*primary outcome*) a los 18 meses en el grupo sometido a hipotermia terapéutica. Un segundo meta-análisis (año 2007) que incluyó 5 ensayos clínicos de diverso tamaño, encontró un efecto significativo de la hipotermia en la principal medida evolutiva compuesta (muerte o discapacidad) a los 18 meses (RR: 0,78; 95% IC: 0,66-0,92; número necesario a tratar: 8), así como sobre la mortalidad (RR: 0,75; 95% IC 0,59-0,96), y en la prevalencia de discapacidad a los 18-22 meses (RR: 0,72; 95% IC: 0,53-0,98). Un tercer meta-análisis que incluyó cuatro estudios y que tenía como objetivo valorar la eficacia terapéutica de la hipotermia, confirmó su valor terapéutico, y señaló un NNT (número necesario a tratar) de 6 para el resultado de muerte y/o discapacidad. Finalmente, una revisión Cochrane reciente alcanzó conclusiones similares, refiriendo un NNT de 7 para el índice compuesto de muerte-discapacidad a los 18-22 meses (Tabla 1.16).

La principal conclusión de estos estudios es que la hipotermia es beneficiosa para los recién nacidos con encefalopatía moderada y grave, al reducir tanto la mortalidad como el número de supervivientes con secuelas neurológicas (Tabla 1.16).¹⁸⁰ Aunque las recomendaciones oficiales no apoyan todavía el uso clínico de esta opción terapéutica, lo cierto es que numerosos comités de expertos apoyan su utilización, y el empleo de hipotermia en la práctica clínica es una realidad en muchas unidades neonatales, a ambos lados del Atlántico.¹⁸¹

Tabla 1.16. Resultados de los 4 meta-análisis disponibles acerca de la eficacia terapéutica (muerte o discapacidad 18-22 meses) de la hipotermia corporal total o selectiva de la cabeza

Autor, año (nº de referencia)	Resultado	Población H/C	Nº estudios incluidos	RR	IC 95%	NNT (IC)
Edwards, 2006 (182)	Muerte o discapacidad	237 / 241	3	0,76	0,65 - 0,89	
Schulzke, 2007 (183)	Global	223 / 226	5	0,78	0,66 - 0,92	8 (5-20)
	Muerte	264 / 272	5	0,75	0,59 - 0,96	11 (6-100)
	Discapacidad	162 / 143	3	0,72	0,53 - 0,98	9 (5-100)
Shah, 2007 (184)	Muerte o discapacidad	249 / 248	4	0,76	0,65 - 0,88	6
Jacobs, 2007 (180)	Muerte o discapacidad	255 / 251	4	0,76	0,65 - 0,89	7

H/C: hipotermia/control; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar

1.2.4. Clínica de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

La caracterización clínica de la gravedad de la EHI es un barómetro sensible de la gravedad de la agresión al SNC y por tanto tiene "per se" una importante utilidad pronóstica. Aunque existe un espectro continuo de gravedad en la EHI, se han diseñado una serie de esquemas de graduación, más cualitativos que cuantitativos, que clasifican la gravedad de la encefalopatía en distintos grados o estadios de gravedad. Estos esquemas son utilizados en la práctica clínica por la mayoría de neonatólogos. La clasificación de Sarnat y Sarnat,¹⁸⁵ establecida sobre la base de un estudio realizado en 21 recién nacidos con antecedentes sugestivos de asfisia perinatal (Tabla 1.17), fue la primera publicada y sorprendentemente, ha sido la más citada en publicaciones. El estudio del que derivó esta graduación tiene marcadas limitaciones, principalmente: 1) pequeño tamaño de la población estudiada, 2) ausencia de una población control, 3) no especificación de la periodicidad

de los exámenes y del número de examinadores involucrados y, 4) ausencia de definiciones operativas. Pero, en la práctica clínica su principal limitación reside en que entre las variables que se valoran está la función del sistema nervioso autónomo, particularmente las pupilas, la secreción bronquial y la motilidad gastrointestinal, lo cual no sólo no es fácil, sino a nuestro entender la mayoría de las veces es prácticamente imposible. Ello dificulta la graduación y también la concordancia entre distintos examinadores. Además, Sarnat y Sarnat caracterizaron la EHI leve o estadio 1 por la presencia de un tono muscular normal junto con un estado de alerta incrementado y prolongado hasta 24 horas, durante las cuales el niño no muestra ciclos de sueño. Esta manifestación no ha sido observada por nuestro grupo en un estudio prospectivo dirigido a caracterizar el cuadro clínico de las formas leves o moderadas de EHI.¹⁸⁶ Por otra parte, Sarnat incluye en su clasificación el EEG, pero este estudio puede no estar disponible y además, no se señala el momento (edad postnatal) de su realización.

Tabla 1.17. Graduación de la severidad de la encefalopatía según Sarnat y Sarnat. ¹⁸⁵			
	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estuporoso
Control neuromuscular			
Tono muscular	Normal	Hipotonía leve	Flacidez
Postura	Flexión distal leve	Flexión distal intensa	Descerebración intermitente
Reflejos osteotendinosos	Exaltados	Exaltados	Disminuidos o ausentes
Miclonías segmentarias	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejos primitivos			
Succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Moro	Exagerado. Umbral bajo	Débil, incompleto. Umbral alto	Ausente
Oculovestibular	Normal	Exaltado	Débil o ausente
Tónico del cuello	Leve	Exaltado	Ausente
Función autonómica	Predominantemente simpática	Predominantemente parasimpática	Depresión simpática y parasimpática
Pupilas	Midriasis	Miosis	Variable, asimetría pupilar, pobre respuesta a la luz
Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Secreciones salivares/bronquiales	Escasas	Abundantes	Variable
Motilidad gastrointestinal	Normal o disminuida	Aumentada: diarrea	Variable
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes, focales o multifocales	Infrecuentes
EEG	Normal	Inicial: patrón continuo bajo voltaje ondas theta y delta Tardío: patrón periódico	Inicial: patrón periódico con fases isoelectricas Tardío: isoelectrico
Duración	Menos de 24 horas	2-14 días	Horas-semanas

Modificaciones posteriores a la clasificación inicial, basadas en su experiencia personal, han sido realizadas por Fenichel,¹⁸⁷ Dubowitz,¹⁸⁸ Levene,¹⁸⁹ Hill,¹⁹⁰ Amiel-Tison y Ellison,¹⁹¹ y Miller.¹⁹² Las clasificaciones de Fenichel, Dubowitz, Levene y Hill son ligeras modificaciones de la graduación de Sarnat y Sarnat; y aunque eliminan la valoración funcional autonómica mantienen el estado hiperalerta; algunos consideran las

alteraciones del tono muscular para caracterizar la encefalopatía leve. Como puede observarse en las Tablas 1.18-1.20, existen diferencias entre los distintos esquemas de graduación, principalmente en los grados leves y moderados (la ordenación de las variables es nuestra para facilitar la comparación y sólo se muestran las características clínicas mencionadas por los diferentes autores).¹⁹³

Tabla 1.18. Caracterización de la EHI leve o Estadio I.

	Sarnat y Sarnat 1976 ¹⁸⁵	Fenichel 1983 ¹⁸⁷	Dubowitz 1985 ¹⁸⁸	Levene 1985 ¹⁸⁹	Amiel-Tison 1986 ¹⁹¹
Alerta	Hiperalerta*	Hiperalerta	± Hiperalerta pobre habituación	Hiperalerta	Normal
Tono muscular	Normal	Normal	Aumentado	Disminuido	Disminuido
Actividad Motora	NR	NR	NR	NR	Normal
Excitabilidad	Aumentada ↑ ROT, tremor, mioclonias	Aumentada ROT normales o ↑, tremor	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Reflejos Primitivos	Débiles ↓ Succión, ↑ Moro	Presentes	Presentes	Presentes ↓ Succión	Presentes
Función autonómica Pupilas Frec. Cardíaca Frec. Respiratoria Secreciones Salivales / bronquiales	Midriasis Taquicardia Regular Escasas	NR	NR	NR	NR

NR = no referida. * hiperalerta = alerta incrementada y prolongada; ausencia de ciclos de sueño hasta 24 horas.

Tabla 1.19. Caracterización de la EHI moderada o Estadio II.

	Sarnat y Sarnat 1976 ¹⁸⁵	Fenichel 1983 ¹⁸⁷	Dubowitz 1985 ¹⁸⁸	Levene 1985 ¹⁸⁹	Amiel-Tison 1986 ¹⁹¹
Alerta	Letargia	Letargia	Disminuida No habituación	Letargia	Letargia o Estupor
Tono muscular	Hipotonía leve	Hipotonía	Aumentado ↑ tono cervical	Alterado	Hipotonía o Opistotonos
Actividad Motora	NR	Disminuida	NR	NR	NR
Excitabilidad	Aumentada ↑ ROT, mioclonias	NR	Aumentada Sacudidas y Tremor	NR	Disminuida ↓ ROT
Reflejos Primitivos	Débiles ↓ Succión y Moro	NR	Moro alterado	Alimentación por sonda	Débiles
Función Autonómica Pupilas Frec. Cardíaca Frec. Respiratoria Secreción bronquial	Miosis Bradycardia Irregular Aumentada	NR	NR	NR	NR
Convulsiones	Frecuentes: Focales o Multifocales	Ausentes o Presentes	Ausentes o Presentes	Presentes	A) Ausentes B) Aisladas

NR = no referida.

Tabla 1.20. Caracterización de la EHI grave o Estadio III.

	Sarnat y Sarnat 1976 ¹⁸⁵	Fenichel 1983 ¹⁸⁷	Dubowitz 1985 ¹⁸⁸	Levene 1985 ¹⁸⁹	Amiel-Tison 1986 ¹⁹¹
Alerta	Estupor	Estupor o Coma	Estupor	Coma	Coma
Tono muscular	Hipotonía severa	Hipotonía severa	Hipotonía severa	Hipotonía severa	Hipotonía ± opistotonos
Actividad Motora	Descerebración Intermitente	Ausente	Descerebración Intermitente	NR	NR
Excitabilidad	Disminuida o ausente	Ausente	Ausente	NR	Disminuida o ausente
Reflejos Primitivos	Ausentes	Ausentes	Ausentes	NR	Débiles o ausentes
Función autonómica Pupilas Frec. Cardíaca Secreción salivar Respiración	↓ S y PS Variable Variable Variable Periódica	NR	NR	NR	NR
Convulsiones	Infrecuentes	Presentes	Ausentes o presentes	Prolongadas	Ausentes o presentes

NR = no referida. S = simpático, PS = parasimpático

La clasificación de Miller (Tabla 1.21) es completamente diferente a las graduaciones comentadas anteriormente de la EHI. Aunque, es la más semicuantitativa, ya que puntúa de 0 a 1 una serie de variables, tiene sin embargo el inconveniente de puntuar cualquier estado anormal dentro de cada variable de forma similar. Así por ejemplo, al

valorar el estado de alerta puntúa igual la irritabilidad que el coma, y al valorar la variable alimentación puntúa igual la intolerancia digestiva que la imposibilidad de alimentación oral por ausencia de succión, lo que no da idea clara de la gravedad de la EHI. Utilizando esta graduación un neonato con EHI leve-moderada puede puntuar igual que uno con EHI grave.¹⁹²

Tabla 1.21. Graduación de la severidad de la encefalopatía según Miller¹⁹²

Signo clínico	0 puntos	1 punto
Alimentación	Normal	Intolerancia digestiva, imposibilidad alimentación oral, gastrostomía
Estado de alerta	Alerta	Irritable, letárgico o comatoso
Tono	Normal	Hipotonía o hipertonia
Estado respiratorio	Normal	Distrés respiratorio (necesidad de CPAP o ventilación mecánica)
Reflejos	Normales	Hiperreflexia, hiporreflexia o reflejos ausentes
Convulsiones	No	Sospechadas o confirmadas
Total		0-6

La caracterización clínica que establece la clasificación de Amiel-Tison y Ellison concuerda con los resultados de un estudio previo de nuestro grupo,¹⁸⁶ pero tiene el inconveniente de incluir la resonancia magnética, la TAC, el EEG y los potenciales evocados en la graduación, lo que la hace poco práctica en los casos leves o leve-moderados. En el estudio prospectivo realizado por nuestro grupo, las características más relevantes del grado 1 o forma leve son la presencia de un estado de alerta normal (adecuado contacto con el medio), ausencia de convulsiones, hipotonía predominantemente de distribución proximal superior (pobre control de la cabeza y enderezamiento del tronco, con signo de la bufanda completo) y/o hiperexcitabilidad (hiperreflexia osteotendinosa, clonus y tremor). Los hallazgos más sobresalientes en la EHI grado 2 o forma moderada son: letargo o estupor moderado, hipotonía y escasez de movimientos, más llamativos en miembros superiores que en inferiores, y convulsiones aisladas o repetidas, por lo

general a partir de las 12 horas de vida, aunque pueden ser más precoces. Aunque el cuadro clínico puede mejorar significativamente a lo largo de los 3-5 primeros días de vida, en un alto porcentaje de estos pacientes persiste la hipotonía demorándose semanas la recuperación completa, aun cuando se observa, casi siempre, una clara mejoría al final de la primera semana de vida. La encefalopatía grave se caracteriza por la presencia de estupor profundo o coma, con o sin signos de disfunción del tronco encefálico. Este estadio cursa habitualmente con convulsiones repetitivas o estado epiléptico. En base a estos hallazgos nuestro grupo estableció un esquema de graduación de la EHI (Tabla 1.22), el cual ha sido utilizado en todos nuestros estudios sobre EHI.^{125, 194, 195} Nuestro esquema de graduación se fundamenta en la aproximación conceptual de que cuanto mayor es la alteración en el nivel de conciencia, más severa es la gravedad de la EHI.

Tabla 1.22. Graduación de la gravedad de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica¹⁹⁴

Severidad	Manifestaciones Clínicas	
Leve <i>Capacidad para despertar</i> <i>Tono muscular</i> <i>Respuestas motoras</i> <i>Reactividad</i>	A < 3 días Normal Hipotonía global, preferentemente proximal superior Normales o ligeramente disminuidas Normal o hiperexcitabilidad : ROT aumentados, tremor y/o mioclonus	B > 3 días
Moderada <i>Capacidad para despertar</i> <i>Tono muscular</i> <i>Respuestas motoras</i> <i>Reactividad</i>	A Letargia o estupor moderado Hipotonía global, preferentemente proximal superior Disminuidas, pero de calidad normal ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles	B Convulsiones aisladas o repetitivas
Grave <i>Capacidad para despertar</i> <i>Tono muscular</i> <i>Respuestas motoras</i> <i>Reactividad</i>	A Coma o estupor severo Hipotonía global Ausentes o estereotipadas. Convulsiones o estado epiléptico. Reflejos primitivos ausentes	B Signos de disfunción del tronco cerebral

1.2.3.1. Valor predictivo de la gravedad de la EHI.

Los primeros estudios sobre desarrollo neurológico y consecuencias de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal describieron las manifestaciones mayores de discapacidad: parálisis cerebral, retraso mental, trastornos convulsivos y déficits neurosensoriales.^{112, 123, 185, 191, 196, 197, 198} Estos trabajos mostraron que los niños con encefalopatía leve evolucionan bien y no

presentan problemas significativos en su neurodesarrollo; en el extremo opuesto, los niños con encefalopatía severa tienen una evolución uniformemente adversa (muerte o discapacidad neurológica en el seguimiento). Los recién nacidos con encefalopatía de grado moderado se ven afectados en un porcentaje significativo pero variable (20-50%), y más difícil de predecir (Tabla 1.23).

Tabla 1.23. Valor pronóstico de la clínica neonatal sobre el estado neurológico en la infancia

Estudio, año (n° referencia)	Población	Variable evaluada	EHI leve	EHI moderada	EHI grave
Samat, 1976 (185)	21 RNT con EHI	Muerte		6,3%	60%
		Retraso desarrollo / Parálisis cerebral		18,8%	40%
Finer, 1981 (123)	95 RNT con EHI	Muerte	0%	2,5%	42%
		Parálisis cerebral (PC) y/o retraso severo del desarrollo y/o déficit profundo visual / auditivo	0%	13%	50%
		Retraso desarrollo y/o trastorno conducta y/o trastornos convulsivos y/o déficit parcial visual/auditivo	0%	23%	8%
		Trastornos mínimos	24%	15%	0%
Robertson, 1985 (196)	226 RNT con EHI	Muerte	0%	5%	75%
		PC, retraso mental, convulsiones, ceguera, sordera en supervivientes	0%	21%	100%
Low, 1985 (197)	109 RNT con EHI	Déficit motor y/o cognitivo	27%		50%
Levene, 1986 (112)	126 RNT con EHI	Muerte y/o discapacidad neurológica global	0%	25%	75%
Caravale, 2003 (121)	84 RNT con EHI evaluados a las 48 horas de vida y seguidos hasta el primer año de vida	Muerte	0%	0%	40%
		PC, déficit visual-auditivo y/o retraso del desarrollo grave	0%	11%	40%
		Alteración motora mínima y/o retraso leve del desarrollo	14%	22%	10%

En años más recientes, los estudios de seguimiento están investigando los problemas del neurodesarrollo que presentan los niños que sufrieron una encefalopatía en el periodo neonatal de origen hipóxico-isquémico, pero que no muestran discapacidad motora o cognitiva severa. Hasta ahora los niños que sobreviven a una encefalopatía moderada o grave y no muestran parálisis cerebral, han sido considerados “normales” en el seguimiento.^{191, 199} Sin embargo, como se está empezando a ver, las consecuencias de la encefalopatía hipóxico-isquémica no son un problema de “todo o nada”, sino que existen alteraciones menos graves que sólo se descubren con seguimientos prolongados, y con evaluaciones específicamente dirigidas a su detección.

Estos problemas “nuevos” incluyen alteraciones motoras menores; déficits neuropsicológicos específicos, como trastornos del lenguaje, de la lecto-escritura, o de las habilidades matemáticas, con su correspondiente repercusión en el rendimiento escolar;

trastornos de memoria; y problemas conductuales y socioemocionales (Tabla 1.24).^{117, 199, 200, 201, 202, 203, 204}

El riesgo de padecer estos trastornos está en relación directa con el grado de encefalopatía neonatal, y son los niños con encefalopatía grave y moderada los que tienen las tasas de prevalencia más elevadas, aunque incluso los niños con encefalopatía leve pueden presentar estas alteraciones menores hasta en un 20-30% de los casos.^{121, 123, 191} Una de las principales preocupaciones acerca de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica consiste en hacer una adecuada evaluación del daño neurológico y, por tanto, una predicción lo más certera posible de su evolución a largo plazo.^{18, 193}

Hasta el momento no se ha evaluado de forma integral el nivel de discapacidad que presentan los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica, considerados en conjunto, así como la repercusión en la calidad de vida,

en las relaciones familiares y en la estructura educativa

y social de las consecuencias de la asfixia perinatal.

199, 200, 203, 204, 205, 206,
207, 208, 209

Tabla 1.24. Alteraciones en el neurodesarrollo en los niños con EHI.

		Prevalencia	Descripción
Problemas mayores	Parálisis cerebral	25-50% en EHI moderada, 75-100% en grave	Las variedades reconocidas como consecuencia de la asfixia perinatal son la tetraparesia espástica y la parálisis cerebral discinética.
	Retraso mental	50-75% de los niños con PC	Asociado a la parálisis cerebral; no se reconoce como secuela aislada de la asfixia perinatal, sin embargo se ha descrito en numerosos estudios de seguimiento.
	Epilepsia	50% de los niños con PC	Puede aparecer cualquier tipo de crisis.
	Alteraciones en la función visual	5-10%	Mayor necesidad de gafas por estrabismo y déficits de agudeza visual. Incidencia significativa de alteraciones en las funciones visuales complejas, aunque la agudeza visual esté conservada. La ceguera cortical es la alteración más grave y se suele asociar a la parálisis cerebral.
	Pérdida auditiva	3-6%	Las alteraciones transitorias de la vía auditiva son frecuentes, y pueden afectar hasta al 50% de los recién nacidos con EHI durante el primer mes de vida, como se refleja en los PEAT. Las secuelas definitivas son raras. Cuando ocurren, tienen un alto impacto en el desarrollo del lenguaje y en el nivel de cociente intelectual.
Problemas menores	Alteraciones motoras leves	15-25%	Áreas afectadas: habilidad manipulativa fina, coordinación derecha-izquierda, coordinación viso-motora, calidad de los movimientos, destreza manual.
	Déficits neurocognitivos	30-50%	Puntuaciones inferiores en los tests de inteligencia. Peores resultados en las pruebas de lenguaje, memoria y funciones ejecutivas. Relación directa con el grado de encefalopatía.
	Rendimiento escolar y necesidades educativas	30-50%	Peores resultados en lectoescritura y matemáticas. Mayor tasa de repetición de curso. Mayor necesidad de educación especial y ayuda escolar. Relación con el grado de encefalopatía.
	Trastornos de memoria	Tasas desconocidas	El trastorno típico es la amnesia episódica del desarrollo por lesión del hipocampo. Los niños con EHI también muestran peores resultados en las pruebas de memoria de trabajo (función ejecutiva) y memoria semántica.
	Trastornos conductuales	40-50% en EHI grave. 10-20% en EHI moderada	Mayor incidencia de trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Se han referido también problemas de agresividad, desobediencia, y pasividad.
	Problemas emocionales		Mayor incidencia de trastornos de ansiedad, especialmente en los niños con EHI grave.
	Problemas en la interacción social		Los niños con EHI grave fueron descritos por sus profesores como "problemáticos" en sus relaciones con los compañeros y con los adultos, tendentes al aislamiento social y con grandes dificultades en el trato cotidiano.

Un conjunto de diversas pruebas complementarias son utilizadas con el objetivo de caracterizar en el periodo neonatal la gravedad del daño del SNC e intentar identificar certeramente a los recién nacidos con mayor riesgo de evolución desfavorable, y por tanto, los más necesitados de un seguimiento estrecho y una intervención precoz. Los niños que más beneficio podrían obtener de esto son aquellos con los grados

moderados de encefalopatía, porque son los que por el momento presentan el pronóstico más incierto.

1. 2.3.2. Pruebas complementarias

Aunque el grado de severidad de la encefalopatía continúa hoy siendo el mejor elemento predictivo de la evolución neurológica posterior de estos recién nacidos, en los últimos años, tanto la resonancia magnética como el electroencefalograma, particularmente el EEG

integrado por amplitud (EEG), se han incorporado como importantes coadyuvantes para establecer el daño

1.2.3.2.1. Estudios de neuroimagen

Ecografía cerebral. La principal ventaja de esta evaluación es que se trata de una técnica poco invasiva, portátil, y que puede ser repetida cuantas veces sea necesario. Además, permite excluir anomalías congénitas y daño de origen prenatal. Sin embargo, es difícil delimitar con precisión el lugar de las lesiones y su gravedad, por lo que tiene un escaso valor pronóstico sobre el riesgo posterior de secuelas.

El hallazgo típico en los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica a partir de las 24 horas de vida es el incremento difuso y generalmente homogéneo de la ecogenicidad del parénquima cerebral, y la presencia de unos ventrículos colapsados, hallazgos que probablemente representan edema cerebral. La presencia de lesiones establecidas en las primeras 24 horas de vida sugiere un origen prenatal de la agresión hipóxico-isquémica. En los días siguientes la ultrasonografía cerebral es útil para identificar lesiones en los tálamos y en los núcleos de la base, daño en la sustancia blanca periventricular y subcortical y lesiones focales y multifocales. En la evolución posterior se pueden visualizar signos de atrofia cerebral y/o encefalomalacia multiquística. En general, la ecografía cerebral es considerada como una técnica de valor limitado en el diagnóstico y evaluación precoz de la EHI del recién nacido a término, por su escasa utilidad para definir la necrosis neuronal selectiva, la variedad neuropatológica más frecuente en la EHI. Además, las lesiones en corteza y tronco encefálico son subestimadas por ser difíciles de visualizar dado su localización periférica (corteza) o su condición de lesiones muy pequeñas (tronco cerebral).²¹⁰

Resonancia magnética. La resonancia magnética es actualmente la técnica de elección en el diagnóstico por imagen del alcance y las consecuencias de la encefalopatía hipóxico-isquémica en los recién nacidos. Además de delimitar con precisión la localización, extensión y gravedad del daño cerebral, cuando se realiza en la primera semana de vida esta técnica de

estructural y precisar mejor la evolución de esta entidad.

imagen puede señalar el momento en el que se produjo la agresión hipóxico-isquémica, permitiendo distinguir entre el daño prenatal y el perinatal.^{159, 211}

Los patrones de lesión relacionados con agresión hipóxico-isquémica aguda y con evolución neurológica adversa son: ausencia de la intensidad de señal normal de mielina en el brazo posterior de la cápsula interna, alteraciones en los tálamos y núcleos de la base, lesiones en la sustancia blanca, pérdida de la diferenciación sustancia gris/sustancia blanca, y aumento de la intensidad de señal en la corteza cerebral (Tabla 1.25).^{159, 165, 212}

La distribución de las lesiones en la RM depende de la intensidad de la agresión hipóxico-isquémica. En los casos de isquemia leve-moderada son frecuentes las lesiones parasagittales que afectan a las zonas vasculares limítrofes situadas entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior; mientras que la isquemia profunda afecta al tálamo, putamen posterior, hipocampo y las circunvoluciones perirrolándicas.²¹³

Existe una estrecha correlación entre el tipo, la extensión, y la severidad de las lesiones en la RM neonatal y el neurodesarrollo.^{160, 165, 168, 211, 212, 214, 215, 216}

Las lesiones en los núcleos de la base se asocian siempre con evolución adversa, cuya gravedad está en relación directa con la extensión y la intensidad de los cambios observados en la neuroimagen. Las lesiones en la sustancia blanca se asocian asimismo con problemas en el neurodesarrollo, generalmente de menor gravedad que en el caso de las lesiones en núcleos de la base y tálamos. Uno de los mejores elementos predictivos de evolución anormal es la ausencia de la hiperintensidad de señal normal en secuencias eco del espín con potenciación T1 que debe estar presente en el brazo posterior de la cápsula interna. Este signo en los diez primeros días de vida predice un resultado anormal al año de vida (muerte o discapacidad neurológica significativa) con una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%.²¹²

Tabla 1.25. Patrones de lesiones en la RM en los recién nacidos con EHI. ^{165,211,212,217}

Localización	Descripción
Edema cerebral	Visible en los primeros 2 días de vida. En el caso de lesiones muy focales en tálamos-núcleos de la base y en casos de agresiones muy severas puede no verse edema en ningún momento de la evolución.
Brazo posterior de la cápsula interna.	La pérdida de la hiperintensidad de señal en el brazo posterior de la cápsula interna (T1) en los primeros 10 días de vida es un predictor muy fiable de desarrollo ulterior alterado en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Algunos niños presentan una imagen normal en las primeras 24-48 horas de vida, y después de este tiempo muestran la pérdida, disminución o alteración de señal. Esto significa que la mielinización estaba transcurriendo normalmente hasta que tuvo lugar la agresión hipóxico-isquémica.
Núcleos de la base y tálamos	Lo más frecuente es la señal anormal en la región posterior y lateral del putamen y del globo pálido, y en los núcleos posterior y ventrolateral del tálamo. En los casos más graves las lesiones pueden extenderse a la totalidad del putamen y a la cabeza del caudado.
Sustancia blanca	En los primeros días de vida, cuando el edema cerebral es manifiesto, puede observarse una pérdida en la diferenciación sustancia gris-sustancia blanca, lo que resulta predictivo de daño severo en la sustancia blanca. Intensidad de señal anormal a lo largo de la sustancia blanca puede observarse tanto en región periventricular como subcortical.
Tronco cerebral	Se pueden ver lesiones, generalmente en región dorsal, en niños con EHI grave, como una extensión de las lesiones gangliotálámicas.
Corteza cerebral	La hiperintensidad de señal en T1 o "resalte" en la corteza cerebral se ve sobre todo alrededor de la circunvolución central, a lo largo de la fisura interhemisférica, en la ínsula y en la corteza occipital, aunque puede verse en cualquier región. Las lesiones graves se acompañan de lesiones en la sustancia blanca subcortical.

Espectroscopia de RM. Esta técnica permite la determinación no invasiva del metabolismo tisular y de los procesos bioquímicos. Los metabolitos cuya concentración guarda relación con la gravedad de la lesión y que pueden ser evaluados mediante la espectroscopia de RM son el lactato (cociente lactato/N-acetilaspártato y lactato/colina), la fosfocreatina (cociente fosfocreatina/ fosfato inorgánico), glutamato y mioinositol, entre otras. Se ha comprobado que las determinaciones en etapas precoces de las concentraciones de estos metabolitos tienen relación con la evolución neurológica. En particular, los niveles elevados de lactato, con aumento del cociente lactato/colina; y los niveles disminuidos de N-acetilaspártato, pronostican un estado neurológico anormal a los 12-18 meses de vida, especialmente cuando estas alteraciones se manifiestan en la región gangliotálámica. ^{213, 218, 219, 220, 221}

La persistencia en la elevación del lactato en el cerebro (cociente lactato/fosfocreatina), medido por espectroscopia, después del primer mes de vida predice un estado neurológico adverso al año de edad. ²²² La

elevación en el lactato cerebral en los núcleos de la base puede observarse hasta un año después del episodio de encefalopatía aguda en los niños que evolucionan de forma adversa. ^{223, 224}

1.2.3.2.2. Neurofisiología

EEG y EEGa. En los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica, el grado de alteración en el electroencefalograma y el momento en el que se produce la recuperación es un indicador fiable de la magnitud de la agresión hipóxico-isquémica y de las posibilidades de recuperación del recién nacido, así como de su pronóstico neurológico. Los trazados patológicos en el EEG (trazados de baja amplitud, discontinuos, isoelectrónicos) se asocian con evolución neurológica adversa. Aunque la presencia de convulsiones en el trazado es un signo de mal pronóstico, las anomalías de fondo han mostrado mayor capacidad predictiva. ^{225, 226}

El EEGa se basa en un análisis de la amplitud pico a pico de la señal eléctrica, de forma continua en tiempo real, lo que permite detectar alteraciones del trazado de

base y los acontecimientos paroxísticos iciales. El EEGa muestra una buena correlación con el EEG convencional,^{227, 228, 229} y al igual que aquel, tiene una buena capacidad predictiva sobre la evolución posterior.²³⁰ El registro EEGa tiene un gran valor pronóstico precoz en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Los diferentes tipos de trazados se han correlacionado con el estado al alta, con la posibilidad de fallecimiento, y

con el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad (Tabla 1.26). El pronóstico global y neurológico mediante esta técnica se puede establecer en las primeras 12 horas de vida, incluso registros tan tempranos como a las 3 horas tras el nacimiento han mostrado un buen valor predictivo sobre la evolución posterior.^{227, 229, 230, 231, 232, 233, 234}

Tabla 1.26. Valor predictivo del EEGa en recién nacidos con EHI

Estudio, año (nº ref.)	Población y momento de estudio	Resultado	S	E	VPP	VPN	Global
Hellström-Westas, 1995 (227)	En las primeras 6 horas: trazados de brote-supresión, suprimidos o planos	Muerte / parálisis cerebral / retraso psicomotor a los 2-3 años	95%	89%	86%		Eficiencia global 91,5%
al Naqeeb, 1999 (230)	40 RNT con EHI en las 12 1ª horas de vida	Exploración anormal y/o alteración desarrollo 18-24 meses	94%	82%	81%	95%	
Toet, 1999 (231)	68 RN con EHI con trazados brote-supresión, hipovoltado o plano a las 3 horas de vida	Muerte/ parálisis cerebral/discapacidad neurológica/ retraso del desarrollo	85%	77%	78%	84%	
	Igual, a las 6 horas de vida		91%	86%	86%	91%	
Shalak, 2003 (232)	50 RNT, trazados anormales en las primeras 12 horas de vida	Muerte primera semana / encefalopatía persistente (>5 días)	79%	89%	73%	91%	
Osredkar, 2005 (234)	171 RNT con EHI, aparición de ciclos sueño-vigilia < 36h	Parálisis cerebral, ceguera, sordera, epilepsia, retraso desarrollo	85%	66,7%	92%	48%	Valor predictivo global: 82%
Van Rooij, 2005 (235)	160 RNT con EHI con trazados brote-supresión, hipovoltado o plano a las 6 horas de vida	Muerte neonatal, parálisis cerebral, retraso del desarrollo	93%	85%	88%	91%	

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RN: recién nacidos; RNT: recién nacidos a término; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.

Los patrones asociados con buen pronóstico son los trazados de voltaje normal, continuos o discontinuos, la ausencia de crisis convulsivas, y la presencia de ciclos sueño-vigilia. Los trazados que predicen mala evolución son los trazados con actividad moderada o severamente suprimida, o los trazados brote-supresión y plano, así como la presencia y duración de las crisis y la ausencia persistente de ciclos sueño-vigilia. Además del tipo de registro obtenido en las primeras horas de vida, el curso del trazado y el momento en el que un trazado

patológico se transforma en un trazado normal, tienen significación pronóstica (Tabla 1.27).^{229, 235}

Relación entre el registro EEGa y la clínica. El grado de severidad de la encefalopatía en la primera semana de vida es el mejor predictor clínico aislado de evolución a largo plazo tras un episodio agudo de hipoxia-isquemia.¹⁴² Aunque en las primeras horas de vida el EEGa ha mostrado mayor especificidad y valor predictivo positivo que la exploración neurológica,^{227, 230, 231, 232} cuando se combinan los resultados de ambas

exploraciones se incrementa la capacidad predictiva global.²³²

Relación entre el registro EEGa y la RM. Tanto el EEGa como la RM tienen una alta capacidad predictiva sobre la evolución global y neurológica en los niños con EHI. En general, las lesiones graves en la RM se correlacionan con patrones patológicos en el monitor de

función cerebral durante las primeras 36 horas, mientras que los niños con trazados normales en el EEGa tienen también RM normales.²²⁶ En los casos en los que las lesiones en la RM son de gravedad intermedia, el tipo de trazado en el monitor de función cerebral puede ayudar a precisar el pronóstico.²²⁶

Tabla 1.27. Relación entre los diferentes tipos de patrones en el EEGa y el pronóstico vital y neurológico en recién nacidos con EHI

Estudio, año (n° ref.)	Población y momento de estudio	Tipo de patrón en el EEGa	Muerte	Parálisis cerebral u otra discapacidad mayor	Retraso del desarrollo / alteraciones menores	Evolución normal
Toet, 1999 (231)	68 RN con EHI estudiados a las 3 horas	Trazado plano	100%	0%	0%	0%
		Trazado continuo muy hipovoltado	84%	16%	0%	0%
		Brote-supresión	52%	17%	3,5%	27,5%
		Discontinuo de voltaje normal	0%	17%	0%	83%
		Continuo de voltaje normal	4%	4%	8%	84%
	68 RN con EHI estudiados a las 6 horas	Trazado plano	78%	22%	0%	0%
		Trazado continuo muy hipovoltado	84%	16%	0%	0%
		Brote-supresión	50%	20%	5%	25%
		Discontinuo de voltaje normal	0%	0%	0%	100%
		Continuo de voltaje normal	3%	0%	3%	93%
Ter Horst, 2004 (229)	26 RNT con EHI estudiados mediante aEEG durante 72h	Voltaje normal, continuo o discontinuo, con ciclos sueño-vigilia	0%		14%	86%
		Voltaje normal, continuo o discontinuo, sin ciclos sueño-vigilia	0%		33%	66%
		Igual, con periodos de actividad crítica o brote-supresión	0%		100%	0%
		Patológico → normal antes de las 12 h de vida	0%		20%	80%
		Patológico → normal antes de las 36 h de vida	0%		100%	0%
		Patológico persistente a las 72 h de vida	100%		0%	0%
Osredkar 2005 (234)	171 RNT con EHI	Ausencia persistente de ciclos sueño-vigilia	92%	3,2%		4,8%
Van Rooij, 2005 (235)	160 RNT con EHI evaluados durante al menos 24 horas	Plano/ severamente hipovoltado persistente	100%	0%		
		Plano/ severamente hipovoltado con recuperación antes de las 24 h de vida	0%	20%	0%	80%
		Brote-supresión persistente	77%	23%	0%	
		Brote-supresión con recuperación antes de las 24 horas de vida	8,5%	42%	17%	33%

Potenciales evocados. Los potenciales evocados son respuestas eléctricas a estímulos auditivos, visuales o somatosensoriales; que permiten examinar la integridad funcional de las vías sensoriales dentro del sistema nervioso de forma no invasiva.^{236, 237}

Los potenciales evocados auditivos están alterados en un gran porcentaje de recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica durante los primeros días de vida, y el grado de alteración está en relación con la gravedad de la encefalopatía. Al final del primer mes la prueba se ha normalizado en la mayoría de los niños.^{238, 239} El valor de los potenciales evocados auditivos como predictores de evolución neurológica alterada es bajo.²³⁷

Los potenciales evocados visuales (PEV) y los somatosensoriales (PES) realizados durante la primera semana de vida tienen sin embargo un fuerte valor predictivo en relación con el neurodesarrollo (Tabla 1.28). Los potenciales somatosensoriales generalmente están alterados durante los primeros días de vida, pero su recuperación antes de los 4 días es un signo de buen

pronóstico.^{240, 241} En algunos estudios, la presencia de potenciales evocados visuales alterados al final de la primera semana se asoció con muerte o parálisis cerebral en todos los casos.^{236, 242} El pronóstico fue ligeramente mejor en los niños con exploración patológica en los primeros 2-3 días, pero con normalización a los 7 días de edad.²⁴² En resumen, la presencia de PEV normales durante la primera semana de vida se correlaciona con evolución favorable, mientras que, por el contrario, la alteración de éstos se asocia con evolución desfavorable, siendo la gravedad de la alteración un buen indicador del pronóstico neuroevolutivo.^{236, 242, 243, 244} La sensibilidad y especificidad para predecir evolución adversa (muerte o alteración neurológica) a los 18-24 meses de edad ha mostrado en diversos estudios ser próxima o superior al 90%, respectivamente. La combinación de ambas pruebas (potenciales evocados somatosensoriales más los visuales) incrementa la capacidad pronóstica sobre el neurodesarrollo sobre cada exploración por separado.²⁴⁰

Tabla 1.28. Valor predictivo de los potenciales evocados visuales y somatosensoriales en la encefalopatía hipóxico-isquémica							
Estudio, año (nº ref.)	Población y momento de estudio	Tipo de prueba	Variable evaluada	S	E	VPP	VPN
Muttitt, 1991 (242)	36 RNT con asfisia perinatal	Potenciales evocados visuales	Neurodesarrollo a los 18-24 meses	91%	100%	100%	88%
	Subgrupo de 20 RN con EHI moderada			100%	100%	100%	100%
Taylor, 1992 (240)	57 RNT con asfisia perinatal	Potenciales visuales a los 1-3 días	Neurodesarrollo a los 24 meses	65%	100%	100%	81%
		PEV a los 1-7 días		78%	100%	100%	87%
		Potenciales somatosensoriales a los 1-3 días		87%	79%	74%	90%
		PES a los 1-7 días		96%	88%	85%	97%
De Vries, 1993 (241)	40 RNT con EHI	Potenciales somatosensoriales al alta	Neurodesarrollo durante los primeros años	94,4%	91,6%	91,8%	94,2%
Whyte, 1993 (236)	93 RNT con asfisia perinatal	Potenciales visuales	Neurodesarrollo a los 18-24 meses	89%	100%	100%	-

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RN: recién nacidos; RNT: recién nacidos a término; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; PEV: potenciales evocados visuales; PES: potenciales evocados somatosensoriales

1.2.3.2.3. Marcadores bioquímicos

La lesión cerebral induce la liberación de diversas sustancias en el líquido cefalorraquídeo: productos metabólicos, neuroaminoácidos, proteínas específicas del cerebro, neurotrofinas e interleucinas.²⁴⁵ Las proteínas específicas del cerebro han mostrado ser los mejores marcadores bioquímicos tras la agresión hipóxico-isquémica. La creatinquinasa isoenzima-BB, la enolasa neuronal específica, la proteína básica de la mielina, la proteína S100B, la proteína del neurofilamento y la proteína ácida fibrilar glial, son un reflejo de la extensión e intensidad del daño cerebral en curso y tienen valor pronóstico sobre la evolución posterior.²⁴⁵ Además de las proteínas específicas del cerebro, otras sustancias y metabolitos han sido utilizados para evaluar la presencia y el grado de disfunción cerebral; entre estos destacan: las citocinas (y en especial la interleucina-6), los metabolitos del ácido araquidónico,²⁴⁶ el factor de crecimiento nervioso,²⁴⁷ los aminoácidos excitadores glutamato y aspartato,^{248, 249} el monóxido de carbono y el óxido nítrico.^{250, 251}

Enolasa neuronal específica. Forma neuronal de la enzima glucolítica enolasa intracitoplasmática, y uno de los principales componentes del citosol de la neurona.¹⁴⁰ Representa el 3% del total de proteínas solubles de cerebro y en condiciones normales su presencia en el líquido cefalorraquídeo es muy baja o inapreciable. También se puede encontrar en sangre procedente de neuronas periféricas, glándulas endocrinas, linfocitos,

hematíes y plaquetas.¹⁹⁴

En recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica se encuentran concentraciones elevadas de enolasa neuronal específica en LCR, y éstas guardan relación con la gravedad de la encefalopatía.^{194, 252, 253,}

²⁵⁴ En los niños con encefalopatía grave, además, las concentraciones son más elevadas a las 72 que a las 12 horas de vida, mientras que los niños con EHI leve y moderada muestran un descenso en las cifras de este marcador a las 72 horas de vida, respecto a los valores previos.¹⁹⁴ En el conjunto de niños con encefalopatía, la elevación de los niveles de enolasa neuronal específica en LCR tiene valor predictivo sobre el desarrollo motor al año y sobre el neurodesarrollo global a los dos años de edad.^{194, 254} En los niños con encefalopatía en los que se han comparado las cifras de enolasa en líquido cefalorraquídeo con los patrones de registro en el monitor de función cerebral (continuo versus brote-supresión o paroxístico), se ha observado buena correlación entre ambos tipos de medidas.²⁵²

Aunque los valores de enolasa neuronal específica también se elevan en la sangre tras un episodio de asfisia perinatal en relación proporcional con la severidad de la clínica, la medición en suero de este marcador no ha mostrado tan buena capacidad predictiva para la gravedad de la encefalopatía ni para la posibilidad de evolución neurológica adversa (Tabla 1.29).^{254, 255, 256}

Tabla 1.29. Valor predictivo de la enolasa neuronal específica en la EHI

Estudio, año (n° referencia)	Población	Lugar	Momento y punto de corte	Variable evaluada	S	E	VPP	VPN	Área bajo la curva
García-Alix, 1994 (194)	69 RNT con asfixia perinatal	LCR	12 horas 25 ng/ml	Muerte o alteración motora al año	86%	90%	71%	95%	0,92
			72 horas, 35 ng/ml		57%	97%	89%	86%	0,92
Verdú, 2001 (257)	25 RNT con EHI	Suero	24-72 horas 27,6 ng/ml	Muerte, exploración neurológica anormal, retraso del desarrollo	100%	78%	-	-	
Nagdyman, 2001 (140) y Nagdyman, 2003 (255)	29 RNT con asfixia perinatal + 20 controles	Suero	2 horas 44 µg/l	Encefalopatía moderada/grave	83%	68%	46%	93%	0,76
			6 horas 46 µg/l		83%	65%	42%	93%	0,76
			2 horas 44 µg/l	Retraso desarrollo/parálisis cerebral	60%	69%	60%	69%	0,71
			6 horas 43 µg/l		67%	67%	54%	77%	0,67
Tekgul, 2004 (254)	21 RNT con EHI	LCR	12 horas 17,6 µg/l	Encefalopatía moderada/ grave	89%	75%	75%	73%	0,89
				Muerte/ discapacidad neurológica (2 años)	86%	64%	90%	55%	0,79
		Suero	12 horas 10,5 µg/l	Encefalopatía moderada/grave	67%	67%	56%	56%	0,68
				Muerte/ discapacidad neurológica (2 años)	57%	43%	67%	33%	0,56
Celtik, 2004 (256)	43 RNT con EHI + grupo control	Suero	20 horas 40 µg/l	Encefalopatía moderada/grave	79%	70%	51%	89%	
			20 horas 45,4 µg/l	Muerte/alteración neurológica (1 año)	84%	70%	39%	95%	

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RN: recién nacidos; RNT: recién nacidos a término; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Creatin-kinasa isoenzima-BB (CK-BB). Se encuentra tanto en neuronas como en astrocitos. Fuera del sistema nervioso, también se expresa en la placenta, en el intestino, y en los riñones.¹⁴⁰ La vida media en líquido cefalorraquídeo es de 2 a 6 horas,²⁵⁸ y en sangre oscila entre 12 y 24 horas.²⁵⁹ La medición en LCR no se afecta por la presencia de glóbulos rojos.²⁵⁸ En adultos se ha demostrado que existe relación entre los niveles de CK-BB en el líquido cefalorraquídeo y la posibilidad de secuelas tras traumatismo cerebral, así como con el grado de necrosis neuronal en las autopsias. En recién nacidos se han encontrado niveles elevados en líquido cefalorraquídeo en casos de encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular e infección del sistema nervioso central. En niños prematuros con hemorragia intraventricular, las cifras de CK-BB en LCR son predictivas de mortalidad, y en niños a término con encefalopatía hipóxico-isquémica predicen el estado neurológico al alta.²⁵⁸

En sangre, la elevación se produce entre las 4 y las 15 horas después el nacimiento entre los niños con EHI y declina rápidamente; generalmente antes de las 24 horas se encuentran valores normales o casi normales en todos los grados de encefalopatía.²⁶⁰ También se eleva en otras situaciones en las que se produce daño cerebral, como en la hemorragia intraventricular y en la meningitis.²⁵⁹ La magnitud de su elevación en sangre a las 2 y a las 6 horas de vida está en relación con la severidad de la encefalopatía,^{140, 259, 260} pero dada la multiplicidad de su origen, no se puede asegurar que la elevación en sangre sea específica de lesión cerebral.^{140, 260} No se ha podido demostrar una buena correlación entre los niveles séricos durante el primer día de vida y el neurodesarrollo posterior (Tabla 1.30).^{140, 259, 260}

Es posible que una de las mayores utilidades de la medición en suero de esta proteína sea establecer con precisión el momento en el que se produjo la agresión

hipóxico-isquémica, dado que su aparición en sangre es rápida, generalmente en las 6 primeras horas, y su vida media plasmática es breve.^{259, 260} Hasta el momento,

esta posibilidad no se ha estudiado en niños recién nacidos.

Tabla 1.30. Valor predictivo de los niveles de CK-BB en la EHI

Estudio, año (nº ref.)	Población	Lugar	Momento y punto de corte	Resultado	S	E	VPP	VPN	Área bajo la curva
Fernández, 1987 (260)	33 RNT con indicadores de asfixia	Suero	4 horas No determinado	Muerte, exploración anormal, retraso desarrollo	-	-	50%	96%	
De Praeter, 1991 (258)	150 RN con EHI, HIV, LPV, hemorragia subaracnoidea, infección SNC	LCR	No determinado 7,06 µg/l	Muerte o exploración anormal al alta	76,6%	96,7%	92,3%	88,9%	
			No determinado 12 µg/l		70,2%	98,9%	97%	86,5%	
Sweet, 1999 (259)	97 RNT con indicadores de asfixia perinatal	Suero	6 horas 21 U/l	Muerte / parálisis cerebral/ retraso del desarrollo/ ceguera/sordera	76%	40%	21%	-	0,56
Nagdyman, 2001 (140) y Nagdyman, 2003 (255)	29 RNT con indicadores de asfixia perinatal + 20 controles	Suero	2 horas 18,8 U/l	Encefalopatía moderada/grave	100%	65%	46%	100%	0,88
			6 horas 17 U/l		86%	77%	55%	94%	0,87
			2 horas 19 U/l	Retraso desarrollo/ parálisis cerebral	71%	60%	60%	71%	0,65
			6 horas 12,5 U/l		73%	56%	53%	65%	0,66

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RN: recién nacidos; RNT: recién nacidos a término; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; LCR: líquido cefalorraquídeo; HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular; SNC: sistema nervioso central.

Proteína S100. Es una proteína ligadora de calcio que se encuentra en varios tipos de células. Las subunidades ββ (proteína S100B) y las subunidades αβ (proteína S100A1) se encuentran predominantemente en los astrocitos y en las células de Schwann. También está en el músculo estriado, en el corazón, en el riñón, en los adipocitos y en el timo de los recién nacidos. En adultos, en condiciones fisiológicas, es indetectable en suero, pero aparece en altas concentraciones tras cirugía cardíaca, hemorragia cerebral, e infarto cerebral. Sin embargo, en los neonatos sanos se detecta en muestras de sangre de cordón, especialmente tras un parto vaginal.²⁶¹ En recién nacidos y niños pequeños se ha visto un patrón similar de elevación en sangre al de los adultos, en las primeras horas después de cirugía cardíaca y extracorpórea;¹⁴⁰ y recientemente se ha comprobado que en los prematuros que desarrollan hemorragia intraventricular, ésta estuvo precedida por la

aparición y elevación en sangre de los niveles de proteína S100.^{261, 262}

La subunidad S100B tiene efectos neurotróficos durante el desarrollo del sistema nervioso, y esto podría explicar los mayores niveles que se han visto en cordón umbilical y placenta de recién nacidos sanos, respecto a los adultos.^{261, 262} Sin embargo, la sobreexpresión de la proteína puede tener efectos deletéreos, al inducir la síntesis de la enzima iNOS (óxido nítrico sintetasa) y dar lugar en consecuencia a un exceso de óxido nítrico, que promueve la muerte astrocitaria. En las enfermedades en las que se produce una activación crónica glial (Alzheimer, Down), los valores séricos de proteína S100 están permanentemente elevados.²⁶²

Las concentraciones de proteína S100 en líquido cefalorraquídeo durante los primeros días de vida están aumentadas en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, y los valores más altos los

presentan los niños que posteriormente fallecen o presentan secuelas neurológicas en el seguimiento.²⁵³ Dado que la proteína S100 en suero puede proceder de varias fuentes extraneurales, su valor como marcador de lesión cerebral en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica es controvertido. La proteína S100 muestra su máxima elevación durante las primeras 24 horas de vida, y declina rápidamente a partir de ese momento, independientemente de la gravedad de la clínica.²⁶² Aunque se ha encontrado que los niveles séricos en las primeras horas de vida guardan relación

con la gravedad de la clínica neurológica,¹⁴⁰ los valores elevados en sangre en estas circunstancias pueden ser un marcador de la afectación multisistémica hipóxico-isquémica que acompaña a la encefalopatía. En niños con indicadores de asfixia perinatal, la cifra de proteína S100 en suero se correlacionó con la existencia de alteraciones en el registro cardiocográfico y con el grado de acidosis en arteria umbilical.²⁶²

En cuanto a su valor pronóstico sobre el neurodesarrollo, la determinación sérica de la proteína S100 tiene un valor limitado (Tabla 1.31).^{255, 262}

Tabla 1.31. Valor predictivo de la proteína S100 (suero) en la EHI

Estudio, año (nº referencia)	Población	Momento y punto de corte	Resultado	S	E	VPP	VPN	Área bajo la curva
Nagdyman, 2001 (140) y Nagdyman, 2003 (255)	29 RNT asfixia perinatal + 20 controles	2 horas 8,5 µg/l	Encefalopatía moderada/grave	71%	90%	71%	90%	0,83
		6 horas 4,6 µg/l		71%	86%	63%	90%	0,805
Thorngren-Jerneck, 2004 (262)	62 RNT con EHI	1-3 días 12 µg/l	Encefalopatía moderada/grave	50%	85%	82%	55%	-
		1-3 días 12 µg/l	Muerte/ parálisis cerebral	73%	74%	50%	89%	-
		20 horas 45,4 µg/l	Muerte/alteración neurológica al año	84%	70%	39%	95%	-

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RNT: recién nacidos a término; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.

Proteína ácida fibrilar glial. Es la proteína estructural de los filamentos intermedios en la astrogliá. En condiciones fisiológicas su concentración en el líquido cefalorraquídeo es muy baja, pero se eleva cuando se producen lesiones agudas en el sistema nervioso, probablemente como consecuencia de la destrucción de las células gliales. En algunas enfermedades neurológicas crónicas, como el Alzheimer, la demencia multiinfarto y el autismo, los niveles de esta proteína están moderadamente aumentados, como resultado de la gliosis mantenida.²⁶³ En recién nacidos a término con indicadores de asfixia intraparto, los niveles de esta proteína en LCR son cinco veces superiores a los de recién nacidos a término sanos. La concentración de proteína ácida fibrilar glial en las primeras 48 horas de vida se relaciona con el grado de encefalopatía clínica,

^{253, 263} aunque su valor predictivo sobre el pronóstico a largo plazo no es muy bueno.²⁶³

Interleucina-6. Es una citocina con actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria, y su producción por parte de los astrocitos y de las células microgliales se incrementa por la acción de otras citocinas, como la interleucina-1β y el factor de necrosis tumoral-α.^{195, 254} En adultos se ha demostrado su papel tanto en la lesión cardíaca de origen isquémico como en el infarto cerebral.¹⁹⁵ Se desconoce cuál de las dos acciones (proinflamatoria o antiinflamatoria) es la que predomina en la lesión cerebral de origen hipóxico-isquémico.^{195, 254} En el líquido cefalorraquídeo en condiciones fisiológicas los niveles de IL-6 son inapreciables. En los neonatos con encefalopatía grave se han encontrado valores muy elevados a las 12 horas de vida, mientras que los niños

con indicadores de asfixia intraparto, pero sin encefalopatía o con encefalopatía de grado leve, mostraron cifras muy bajas o por debajo del límite de sensibilidad de la técnica, de forma similar a los controles sanos.

Las concentraciones de IL-6 en LCR y en suero han mostrado un alto valor predictivo sobre la posibilidad de secuelas motoras y cognitivas en el seguimiento.^{195, 254} Además, en la población de recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, la medición sérica de IL-6 ha mostrado una buena correlación con los niveles en líquido cefalorraquídeo.²⁵⁴ La IL-6 en LCR se corresponde bien con la medición en LCR de enolasa neuronal específica y con las cifras de proteína básica de la mielina.¹⁹⁵

1.2.3.3. Manifestaciones multisistémicas

Durante un episodio agudo hipóxico-isquémico se produce una redistribución del flujo sanguíneo, con el fin de garantizar un adecuado flujo en los órganos esenciales. El flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales se incrementa en proporción inversa al contenido arterial de oxígeno; y esto se lleva a cabo a expensas fundamentalmente del flujo sanguíneo renal, hepático, gastrointestinal y de los tejidos conectivos.¹⁴⁵

La presencia de afectación multisistémica hipóxico-isquémica es uno de los cuatro criterios exigidos por la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología para

diagnosticar una asfixia intraparto.¹⁰³ El Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral y la Comisión para la Encefalopatía Neonatal lo incluyen dentro de los criterios no obligatorios, pero que tomado junto con otros, sugiere un evento hipóxico-isquémico intraparto.^{2, 115} No hay acuerdo en cuanto a los criterios clínicos necesarios para definir la disfunción de cada órgano, por lo que las prevalencias referidas en la literatura para la afectación multisistémica en la asfixia perinatal son enormemente variadas. (Tabla 1.32)^{125, 170, 264, 265, 266}

En recién nacidos con criterios de asfixia perinatal, la puntuación de Apgar al quinto minuto de vida se relaciona estrechamente con la extensión y la severidad de la afectación multisistémica, y es probablemente el mejor indicador para identificar a los niños con riesgo de disfunción multiorgánica.¹²⁵ La combinación del test de Apgar, el déficit de bases en sangre de cordón y el antecedente de alteraciones en el registro cardiotocográfico durante el parto, también ha mostrado alta capacidad predictiva de alteración multisistémica en este grupo de recién nacidos.²⁶⁷ Hasta el momento no existe ningún estudio que haya examinado si es más alta la prevalencia y gravedad de la disfunción multisistémica en neonatos con EHI tras un evento centinela, frente aquellos con EHI tras un estado fetal no tranquilizador. Por otra parte, tampoco se dispone de datos que indiquen que la extensión y gravedad de la afectación multisistémica se relacione con el pronóstico neurológico.^{121, 266}

Tabla 1.32. Afectación multisistémica en la EHI

Autor, año (n° ref.)	Población	Criterios de selección	SNC	Renal	Hepática	Pulmonar	Cardiaca	Gastro-intestinal	Predictores perinatales de daño multi-sistémico	Relación con evolución neurológica
Perman, 1988 (264)	120 RN de cualquier EG	Indicadores de asfixia intraparto (amplios)	27% en RNT 25% en RNPT	39% en RNT 17% en RNPT	-	-	-	-	No evaluados	Relación oliguria con pronóstico adverso (más en RNPT)
Martín-Ancel, 1995 (125)	72 RNT con asfixia perinatal	Indicadores perinatales de asfixia intraparto	72%	42%	Sin datos	26%	29%	29%	Apgar 5 minutos < 5: relación con extensión y gravedad	No evaluada
Korst, 1999 (170)	47 RNT con EHI	EHI + lesión neurológica permanente / muerte	100%	17%	23%	55%	26%	0%	Relación con el tipo de antecedente obstétrico	No evaluada
Hankins, 2002 (265)	46 RNT con EHI	Indicadores perinatales de asfixia + EHI	100%	72%	80%	Sin datos	78%	Sin datos	No evaluados	No evaluada
Shah, 2004 (266)	130 RNT con EHI	Indicadores perinatales de asfixia + EHI	100%	70%	85%	86%	62%	Sin datos	No evaluados	No se observó ninguna relación

Afectación renal. En los modelos animales la asfixia produce una reducción marcada en el flujo sanguíneo renal, y un aumento importante en las resistencias vasculares. La insuficiencia renal es relativamente común en recién nacidos tras una agresión hipóxico-isquémica, y en general, es transitoria y reversible. Los niños con asfixia perinatal pueden desarrollar también necrosis tubular aguda, que se manifestará como alteración en el equilibrio iónico, ácido-base, y dificultades en el manejo del agua. Las alteraciones hidroelectrolíticas también pueden ser secundarias al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, un hallazgo frecuente en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica significativa.²⁶⁸ La β -2-microglobulina es una proteína de bajo peso molecular que se filtra en el glomérulo y se reabsorbe casi totalmente en el túbulo proximal. El recién nacido a término tiene una capacidad de reabsorción de esta proteína superior al 98%, por lo que a concentración urinaria de β -2-microglobulina es un marcador sensible y específico de disfunción tubular. Los recién nacidos con indicadores de asfixia intraparto (acidosis perinatal, puntuaciones bajas en el test de Apgar) presentan unas

concentraciones elevadas de β -2-microglobulina en orina.¹⁸⁶

Afectación cardíaca. Es frecuente la isquemia miocárdica transitoria, que se refleja en alteraciones electrocardiográficas, principalmente en las ondas T y en el segmento ST; así como en la elevación de enzimas cardíacas específicas, como la troponina y la CK-MB. Los niveles de troponina T son particularmente útiles, puesto que esta proteína, que regula la interacción entre la actina y la miosina en el miocito, se eleva de forma precoz y se mantiene elevada durante más tiempo que la proteína CK-MB tras la lesión miocárdica. En recién nacidos humanos se ha observado una estrecha correlación entre la magnitud y la duración de la elevación con el grado de encefalopatía clínica.²⁶⁹ Como resultado de la isquemia miocárdica, la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco pueden verse afectados, dando lugar a hipotensión arterial. También es común la insuficiencia tricúspidea.

Afectación hepática. Es común la elevación transitoria del amonio y de las enzimas hepáticas. Se ha observado que esta elevación guarda relación con la

gravedad de la encefalopatía.²⁷⁰ Si la alteración es más grave, pueden producirse trastornos de coagulación y alteraciones en el metabolismo de la glucosa.¹⁸

Afectación pulmonar. En algunos casos la encefalopatía hipóxico-isquémica se acompaña de síndrome de aspiración de meconio. Otros efectos de la asfixia a nivel pulmonar son la hipertensión pulmonar persistente, la hemorragia pulmonar, el edema pulmonar secundario a la insuficiencia cardíaca, y el síndrome de distrés respiratorio por fracaso en la producción de surfactante.

Alteraciones gastrointestinales. Son frecuentes las alteraciones en la motilidad gastrointestinal, que se manifiestan como intolerancia digestiva. La enterocolitis necrosante es la manifestación más grave de isquemia intestinal, pero en los estudios aparece como una complicación extremadamente rara.¹²⁵

Desequilibrios metabólicos. Son frecuentes en los recién nacidos tras asfixia perinatal las alteraciones electrolíticas, especialmente en relación al sodio, calcio y magnesio, las alteraciones en el manejo de la glucosa y la hiperamoniemia transitoria. Las alteraciones iónicas se han asociado con mal pronóstico en los niños con encefalopatía. En los recién nacidos que desarrollarán EHI grave, los niveles de magnesio en sangre de cordón

se encuentran significativamente disminuidos con respecto a los niños con EHI leve o los niños sin encefalopatía. A los dos días de vida, la hipermagnesemia, la hipocalcemia y la hiponatremia se han relacionado con encefalopatía severa y con evolución adversa posterior (muerte o discapacidad).^{271.}

²⁷² Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia son frecuentes en la EHI, y ambas pueden tener efectos adversos sobre la evolución de los pacientes con encefalopatía.²⁷³ La hipoglucemia potencia los efectos de la hipoxia-isquemia en el cerebro, y probablemente sea un reflejo del agotamiento de las reservas de glucosa cerebral en el momento de la lesión. En un grupo de recién nacidos con acidosis perinatal, la hipoglucemia en los primeros minutos de vida se asoció con un mayor riesgo de desarrollar EHI significativa o convulsiones durante el periodo neonatal (Odds ratio 18,5; IC al 95%: 3,1–111,9), y este riesgo fue especialmente marcado en los neonatos con hipoglucemia que requirieron reanimación avanzada, lo que sugiere que la hipoglucemia es especialmente nociva cuando ocurre en el contexto de una hipoperfusión cerebral.²⁷⁴



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los eventos hipóxicos centinelas son episodios agudos de hipoxia-isquemia fetal que asocian potencialmente una alta morbilidad neurológica en el recién nacido a término. Al ser episodios agudos de gran magnitud que acontecen sobre un feto previamente sano, el tipo de lesión hipóxico-isquémica que producen de manera predominante es la descrita por Myers en 1971 como "asfixia total".

Por el contrario, el estado fetal no tranquilizador hace referencia a una situación incierta y poco específica de agresión hipóxico-isquémica en el feto. La inmensa mayoría de los fetos que nacen tras un estado fetal no tranquilizador no han estado expuestos a una situación de asfixia aguda intraparto y no mostrarán los efectos de dicha agresión hipóxico-isquémica.

Los eventos hipóxicos centinelas asocian una morbilidad perinatal, así como una morbilidad neurológica precoz y tardía, significativamente

superior y cualitativamente diferente a la que acontece tras un estado fetal no tranquilizador.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son:

1. Dilucidar la morbilidad perinatal y la morbilidad neurológica neonatal asociada a los eventos hipóxicos centinelas.
2. Comparar la morbilidad perinatal, neonatal y neurológica que entraña cada uno de los diferentes eventos hipóxicos centinelas en orden a establecer su trascendencia para el recién nacido.
3. Comparar la morbilidad perinatal y la morbilidad neurológica neonatal asociada a los eventos hipóxicos centinelas con la que se asocia al estado fetal no tranquilizador.
4. Caracterizar y comparar la distribución del daño hipóxico-isquémico cerebral asociado a los eventos hipóxicos centinelas versus el asociado al estado fetal no tranquilizador.



MÉTODOS



3. MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

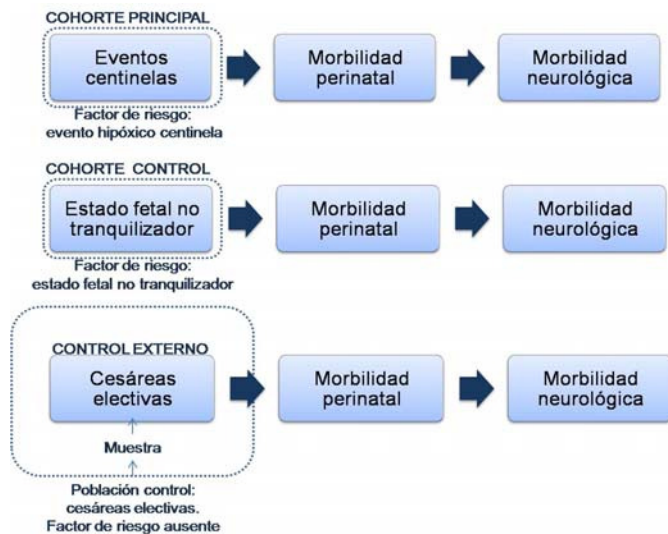
Para contestar a los objetivos planteados en este estudio, se eligió un modelo retrospectivo de cohortes dobles y controles externos. Cada cohorte está constituida por un grupo de población obstétrica que se caracteriza por haber estado expuesta a una situación concreta de riesgo de asfixia intraparto. El control externo está constituido por una muestra de neonatos nacidos mediante cesárea electiva sin trabajo de parto, y por tanto, no expuestos a dicha situación de riesgo (Figura 3.1).

La cohorte principal del estudio la constituye la población de recién nacidos con eventos hipóxicos centinelas. Los eventos centinelas fueron definidos, de acuerdo a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral de 1999, como aquellos acontecimientos hipóxicos agudos que se presentaron de forma clínica, inmediatamente antes del parto o durante el curso del mismo, y que ocurrieron

sobre un feto previamente sano.² Se escogieron los cuatro eventos centinelas más representativos de entre los enumerados por este grupo; y cada uno de ellos constituye un subgrupo dentro de la cohorte principal de estudio. Estos subgrupos son: rotura uterina, desprendimiento prematuro de placenta, prolapso de cordón umbilical y embolismo de líquido amniótico.

La segunda cohorte la componen los recién nacidos que manifestaron durante el parto un estado fetal no tranquilizador. Éste fue considerado, de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral, en los casos en los que el registro cardiotocográfico durante el parto mostró un patrón o patrones que se alejaban del patrón normal de frecuencia cardíaca fetal.² Las alteraciones del registro fueron lo suficientemente pronunciadas y duraderas como para dar lugar a la finalización inmediata del parto.

Figura 3.1. Diagrama del diseño del estudio



3.2. Población

El estudio fue realizado sobre todos los partos atendidos en el Hospital Universitario La Paz entre enero de 2000 y diciembre de 2005. La identificación de los casos se llevó a cabo a través del Servicio de Codificación de Historias Clínicas del hospital, utilizando la *Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica* (CIE-9-MC). Fueron incluidos en cada una de las cohortes (eventos centinelas, estado fetal no tranquilizador) todos los pacientes registrados por el Servicio de Codificación del hospital que cumplieron los criterios de inclusión. Para la constitución del grupo control externo, una vez identificados todos los partos realizados mediante cesárea electiva por cesárea anterior en el periodo de estudio, se seleccionó de forma aleatoria una muestra representativa de esa población.

Cohorte principal. Partos en los que aconteció un evento hipóxico centinela. Éste fue definido como un evento agudo que se presentó durante el parto o inmediatamente antes del comienzo del mismo en gestaciones ≥ 35 semanas, con potencial capacidad para producir daño hipóxico-isquémico en un feto previamente sano.² Se seleccionaron los siguientes subgrupos:

1. Rotura uterina. Fue definida como cualquier solución de continuidad en el espesor del músculo uterino que se presentó de forma sintomática y motivó una intervención quirúrgica.⁶¹ Todas las roturas uterinas fueron confirmadas en el momento de la laparotomía. Las dehiscencias de cicatrices previas, asintomáticas, descubiertas en el curso de una cesárea o laparotomía realizada por otro motivo, no fueron incluidas.

2. Desprendimiento prematuro de la placenta. Se definió como la separación parcial o total de la placenta, normalmente inserta en la pared uterina, antes del nacimiento.⁶⁰ La existencia del desprendimiento, así como su extensión, fueron señaladas por el obstetra en el parte quirúrgico. No se incluyeron otros cuadros clínicos sugerentes de abruptio (fundamentalmente hemorragias del tercer trimestre), si no se estableció visualmente la presencia del desprendimiento.

3. Prolapso del cordón umbilical. Fue definido como la aparición del cordón umbilical por debajo de la

presentación fetal, tras la rotura de membranas.⁶⁹ Si el cordón umbilical no llegaba a sobrepasar la presentación, se definió como laterocidencia o procidencia. La presencia de un cordón bajo o laterocidente durante el alumbramiento de la placenta no fue incluido.

4. Embolismo de líquido amniótico. Fue diagnosticado cuando apareció de forma brusca, durante la fase de dilatación o en el expulsivo, un síndrome clínico materno caracterizado por distrés respiratorio, colapso cardiocirculatorio, afectación neurológica y coagulopatía.⁹⁷ La gravedad del estado de la madre fue tal que requirió medidas de soporte vital y la finalización inmediata del embarazo. En cada caso fueron descartadas otras causas de fallo multiorgánico durante el embarazo y el parto (eclampsia, shock anafiláctico debido a la anestesia, tromboembolismo pulmonar) por los hallazgos clínicos y/o las pruebas complementarias.

Cohorte control. Partos en los que se dio un estado fetal no tranquilizador (*"nonreassuring fetal status"*). Éste fue definido como la presencia de registros cardiotocográficos durante el parto que se apartaban del patrón de registro normal (frecuencia cardiaca basal 110-160 latidos por minuto, variabilidad de 6-25 latidos en un minuto y ausencia de desaceleraciones).² Todas las alteraciones del registro cardiotocográfico que se incluyeron en este grupo ocurrieron de forma marcada y sostenida, después de un periodo de registro normal, y fueron consideradas por el obstetra responsable del caso lo suficientemente significativas como para dar lugar a una intervención activa (finalización del parto, con o sin realización adicional de otras pruebas de evaluación del estado fetal). Las siguientes alteraciones del registro cardiotocográfico se consideraron patológicas: a) bradicardia sostenida o desaceleración prolongada: frecuencia cardiaca fetal < 110 latidos por minuto, sin recuperación del ritmo basal, y especialmente en ausencia de aceleraciones. Cuando la frecuencia cardiaca basal era de 90-120 lpm, acompañada de un patrón de variabilidad normal y sin otras alteraciones, no fue considerada patológica; b) desaceleraciones tardías persistentes: descensos

periódicos de la frecuencia cardíaca, que comenzaban después del inicio de la contracción uterina. Se consideraron persistentes cuando se presentaron en más del 30% de las contracciones; c) desaceleraciones variables recurrentes y/o prolongadas: descensos periódicos de la frecuencia cardíaca fetal, cuyo comienzo y descenso máximo eran variables en relación a la contracción uterina. Se consideraron significativos los descensos por debajo de 70 lpm, o los descensos inferiores con un lento ascenso a la línea de base; d) disminución de la variabilidad entre latidos: disminución en las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca fetal, con una amplitud-diferencia entre el punto más alto y el más bajo- inferior a 5 latidos por minuto.²⁷⁵

En ningún caso se incluyó en esta cohorte ningún parto en el que la alteración de la frecuencia cardíaca fetal fuera la manifestación de un evento hipóxico centinela.

Control externo. Partos finalizados de forma electiva mediante cesárea antes del comienzo de la fase activa del parto. La indicación principal de la cesárea fue la existencia de una cesárea previa, y la decisión de finalizar el embarazo actual mediante cesárea fue tomada bien a lo largo de la gestación, o en el momento del inicio del parto, antes de estar establecida la fase activa del mismo, y por causa de la cesárea anterior, con la concurrencia o no de otros factores obstétricos. No se incluyeron las cesáreas realizadas con carácter urgente.

Los criterios de exclusión para todos los grupos fueron:

- la edad gestacional inferior a 35 semanas. La edad gestacional se valoró de acuerdo a la fecha de la última regla, y si esto no fue posible, se consideró la edad gestacional valorada mediante la primera ecografía disponible.

- la presencia de una o más anomalías congénitas mayores.

- sospecha de síndrome genético por presencia de rasgos dismórficos.

- los fetos fallecidos antes del inicio del parto.

- los niños con infección congénita.

3.3. Datos del estudio.

La recogida de datos se llevó a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de las madres y de los recién nacidos, y éstos fueron registrados en una proforma (protocolo) diseñada específicamente para este estudio (véase Anexo 1). Los siguientes datos fueron registrados y analizados:

1. Antecedentes maternos. Edad, paridad, existencia de cesárea anterior, enfermedades maternas, complicaciones durante el embarazo como amenaza de aborto o de parto pretérmino, diabetes pre o gestacional, hipertensión, infecciones; consumo de tabaco.

2. Características del parto: la presencia de corioamnionitis fue diagnosticada cuando tuvieron lugar uno o varios de los siguientes indicadores clínicos: fiebre materna, leucocitosis, y/o rotura prolongada de membranas con líquido amniótico maloliente. Se registró la existencia de meconio en el líquido amniótico así como su intensidad. La intensidad del meconio en el líquido amniótico fue graduada como leve, moderada o intensa, de acuerdo con la exploración efectuada por la matrona u obstetra responsable del parto. Otros datos analizados en este apartado fueron: presentación fetal, existencia y tipo de alteración del registro cardiotocográfico, pH intrauterino cuando se realizó esta determinación, y modo de parto. En el caso de la rotura uterina se registró el tipo de rotura (completa o incompleta) y la existencia o no de extrusión fetal y/o placentaria. Se consideró que la rotura fue completa cuando afectó a todas las capas de la pared uterina, dando lugar a una conexión directa entre la cavidad uterina y el espacio peritoneal. Se denominó extrusión fetal o placentaria a la presencia del feto o de la placenta en el abdomen materno, fuera de la cavidad uterina, en el momento de la laparotomía. En el caso del abruptio de placenta, el grado de desprendimiento fue clasificado como parcial si la placenta estaba desprendida menos de un 50%; y como total, cuando la extensión del desprendimiento fue mayor. La clasificación se hizo atendiendo a la descripción realizada por el obstetra en el informe de cirugía. En el caso del prolapso de cordón se prestó atención al tipo de prolapso y al tiempo transcurrido desde la aparición del prolapso hasta el nacimiento

3. Estado perinatal. Los datos analizados fueron: edad gestacional, peso al nacimiento y otras características somatométricas, así como restricción o no del crecimiento intrauterino. Los recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino fueron aquellos en los cuales el peso al nacimiento se situó por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y sexo en las gráficas de crecimiento de Lubchenco de 1966.²⁷⁶ Además se registró: puntuación de Apgar al minuto, a los cinco minutos y a los diez minutos de vida, pH umbilical, tipo de reanimación en la sala de partos (superficial o avanzada), muerte perinatal, necesidad de ingreso en el servicio de Neonatología, tanto en cuidados intensivos, como en el área de transición o en cuidados especiales, y motivo principal que determinó el ingreso. Se consideró reanimación superficial a la administración de cuidados básicos (calor, aspiración de secreciones), administración de oxígeno con mascarilla o ventilación con bolsa y mascarilla (ventilación con presión positiva) durante un tiempo inferior a un minuto. Se consideró reanimación avanzada a la necesidad de intubación endotraqueal para ventilación, con o sin masaje cardiaco y administración de medicación (adrenalina, bicarbonato, expansores de volumen).

4. Morbilidad neonatal. Se revisaron las gráficas de los niños que no precisaron ingreso y que permanecieron con sus madres en la Maternidad durante los primeros 2-5 días de vida (peso diario, alimentación, diuresis, comentarios del personal de enfermería y exploración pediátrica al alta). Las historias de los niños que requirieron ingreso se examinaron y se recogieron los siguientes datos: días de ingreso y enfermedades o problemas durante el ingreso. Se prestó particular atención a la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica, así como a la presencia de datos y signos relacionados con repercusión multisistémica de la asfisia perinatal.

Los niños diagnosticados de encefalopatía hipóxico-isquémica fueron aquellos que cumplieron los siguientes dos criterios: 1) depresión neonatal, definida como: acidosis metabólica en muestra de sangre umbilical o en la primera hora de vida ($\text{pH} \leq 7,10$; déficit de bases ≥ 12); o puntuaciones de Apgar ≤ 3 en el primer minuto o

≤ 5 a los cinco minutos; o fracaso para iniciar movimientos respiratorios espontáneos, o necesidad de ventilación con presión positiva durante un tiempo superior a un minuto; y 2) encefalopatía en el periodo neonatal, definida como el síndrome neurológico presente desde el momento del nacimiento y caracterizado por alteraciones en el tono muscular, la alerta y la excitabilidad, con o sin convulsiones. La severidad de la encefalopatía se clasificó en leve, moderada o grave, de acuerdo al esquema de graduación de nuestro grupo, basado fundamentalmente en la aproximación conceptual de que cuanto mayor es la alteración en el nivel de conciencia, más severa es la gravedad de la EHI, y que se muestra en la Tabla 3.1.¹⁹⁴ Dada la importancia que tiene el estado de vigilia para caracterizar la gravedad de la EHI, nosotros en la práctica clínica y en la revisión de las historias utilizamos definiciones precisas para clasificar el estado de vigilia durante los exámenes neurológicos. **Alerta o vigilia normal**: condición en la cual el niño tiene los ojos abiertos, puede realizar movimientos continuos o intermitentes, muestra orientación visual y auditiva, e interacciona con el medio. **Letargia**, estado en el que el recién nacido es capaz de despertar ante estímulos moderados, pero el período de vigilia es corto y mantenido con estimulación; el niño vuelve a un estado soñoliento cuando el estímulo cesa. Si alcanza el llanto, la consolabilidad no es necesaria ya que se consuela rápidamente. Las respuestas motoras están disminuidas. **Estupor**, estado en el que el neonato despierta sólo tras intensa estimulación, el período de alerta es entonces fugaz y el niño retorna rápidamente a un estado de sueño. Las respuestas motoras están muy disminuidas y consisten en la lenta retirada del miembro estimulado (cualidad motora de nivel superior). **Coma**, condición en la que el recién nacido es incapaz de despertar aún cuando utilizemos intensa estimulación nociceptiva. Las respuestas motoras, si presentes, son estereotipadas y no muestran acostumbramiento (cualidad de nivel inferior). Estas respuestas motoras son generalmente las denominadas "crisis tónicas generalizadas" o actitudes que mimetizan descerebración o decorticación, respectivamente.^{277, 278}

Tabla 3.1. Graduación de la gravedad de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica ¹⁹⁴		
Severidad	Manifestaciones Clínicas	
Leve <i>Capacidad para despertar</i> <i>Tono muscular</i> <i>Respuestas motoras</i> <i>Reactividad</i>	A < 3 días Normal Hipotonía global, preferentemente proximal superior Normales o ligeramente disminuidas Normal o hiperexcitabilidad : ROT aumentados, tremor y/o mioclonus	B > 3 días
Moderada <i>Capacidad para despertar</i> <i>Tono muscular</i> <i>Respuestas motoras</i> <i>Reactividad</i>	A Letargia o estupor moderado Hipotonía global, preferentemente proximal superior Disminuidas, pero de calidad normal ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles	B Convulsiones aisladas o repetitivas
Grave <i>Capacidad para despertar</i> <i>Tono muscular</i> <i>Respuestas motoras</i> <i>Reactividad</i>	A Coma o estupor severo Hipotonía global Ausentes o estereotipadas. Convulsiones o estado epiléptico. Reflejos primitivos ausentes	B Signos de disfunción del tronco cerebral

En los niños con encefalopatía se analizó además la presencia y gravedad de las alteraciones multisistémicas, la presencia y gravedad de las convulsiones neonatales, las pruebas de neuroimagen, los resultados de los estudios de neurofisiología (EEG convencional), y los estudios neurobioquímicos realizados (enolasa específica de la neurona). Los registros EEG fueron interpretados inmediatamente tras su realización por un neurofisiólogo pediátrico experto.

Los estudios imagenológicos cerebrales disponibles (ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética) fueron revisados y en la codificación de la información señalada tras su realización se prestó particular atención a identificar los patrones de lesión relacionados con el tipo de agresión hipóxico-isquémica: A) asfixia aguda e intensa (*asfixia total*) caracterizada por afectación sobre todo de los núcleos basales y el tálamo (especialmente núcleos posterior y ventrolateral); B) *asfixia no total, incluyendo la asfixia parcial prolongada y la recurrente*, en estas situaciones el patrón de daño es caracterizado por edema cerebral y la lesión preferente (a la semana de vida) se ubica en la corteza cerebral y la sustancia blanca, especialmente en la región parasagital, no afectándose, o en menor medida, los ganglios basales, y el tálamo.

La afectación de diferentes órganos y/o sistemas fue rastreada en las historias y graduada de acuerdo con

nuestro sistema de clasificación,¹²⁵ que fue parcialmente modificado para este estudio (Tabla 3.2). En el Servicio de Neonatología, todos los niños con encefalopatía significativa (moderada y grave) ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos. Desde el momento del ingreso cada niño está monitorizado y sus constantes vitales - frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno- se registran cada 1-4 horas, de acuerdo a la gravedad de cada paciente. La necesidad de ventilación mecánica y el tipo de sistema utilizado, así como la necesidad de soporte inotrópico, se reflejan en unas gráficas horarias específicas. La diuresis se mide de forma horaria en los niños que tienen sonda vesical, y cada 4-6 horas en los niños que no la tienen (en estos últimos mediante peso del pañal antes y después de la micción). De forma periódica se realizan gasometrías y determinaciones hematológicas y bioquímicas; y específicamente: pH y gases, iones, incluyendo calcio y magnesio, glucosa, urea y creatinina, enzimas hepáticas (GOT, GPT) y cardíacas (CK-MB y troponina I), bilirrubina, amonio, niveles de hemoglobina, porcentaje de eritroblastos, estudio de hemostasia y recuento de plaquetas. De acuerdo con las exploraciones físicas periódicas y los resultados analíticos, se realizan otras pruebas complementarias como ecografía abdominal, ecografía cardíaca y electrocardiograma.

Tabla 3.2. Graduación de la severidad de la afectación multisistémica¹²⁵

Órgano / Sistema	Afectación leve / subclínica	Afectación moderada	Afectación severa
Renal	-	Oliguria \geq 24 horas + urea $>$ 20 mg/dl y/o proteinuria en al menos 2 muestras de orina	Creatinina sérica $>$ 1,2 mg/dl durante dos o más días consecutivos
Pulmonar		Necesidad de FiO ₂ $>$ 0,4 durante al menos 4 horas	Necesidad de ventilación mecánica (excepto por indicación de apnea o fallo cardíaco)
Cardíaco	Aumento de troponina	Soplo cardíaco y/o alteraciones electrocardiográficas características de isquemia miocárdica	Signos de fallo cardíaco (taquicardia, taquipnea, hepatomegalia)
Gastrointestinal		Restos gástricos repetidamente hemáticos y/o vómitos de repetición	Deposición mucosanguinolenta y/o sangrado gastrointestinal masivo (disminución de hemoglobina $>$ 2g/dl)
Hepática	Aumento asintomático de transaminasas	Aumento de amonio, aumento de bilirrubina, y/o hipoglucemia \geq 48 h de duración	Tiempo de cefalina prolongado, sangrado clínico

3.4. Análisis estadístico

5. Evolución posterior. Todos los niños con encefalopatía en el periodo neonatal fueron seguidos por el Servicio de Neuropediatría. En base a la exploración más reciente disponible se clasificó la evolución neurológica como normal o adversa. Se consideró que tuvieron evolución adversa los niños que: a) fallecieron en el periodo neonatal o posteriormente; b) presentaron en el seguimiento: parálisis cerebral, alteraciones motoras (en el tono y/o en los reflejos) sin llegar a constituir parálisis cerebral, retraso en el desarrollo psicomotor (puntuación inferior a $- 2$ D.E. respecto a la media poblacional en el test de desarrollo correspondiente a la edad), retraso intelectual (cociente intelectual inferior a 70) o convulsiones.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Paz, el 6 de abril de 2006 (PI-451), acta 7/2006.

Las variables numéricas se presentan como media + desviación estándar y porcentajes, a menos que se especifiquen otras formas. La comparación de variables numéricas con distribución normal entre grupos se realizó mediante análisis de la varianza (ANOVA), y si las variables no mostraban una distribución normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Pruebas a posteriori (post-hoc) fueron realizadas para ambos análisis: el test de Neuman-Keuls o el de Bonferroni. La comparación de variables entre dos grupos se realizó mediante el test de de la t de student o el de Mann-Whitney de acuerdo a que los datos siguiesen una distribución normal o no. La comparación de variables binarias (discriminantes o cualitativas) se realizó mediante el test exacto de Fisher siempre que fue posible, o si no, mediante el test de la Chi cuadrado.

Tras obtener las tasas de prevalencia de morbilidad perinatal y morbilidad neurológica en cada cohorte, se calcularon los intervalos de confianza al 95%, y los riesgos relativos para presentar los distintos indicadores de morbilidad perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica y evolución adversa entre los distintos eventos centinelas, y de éstos frente a la cohorte control y al control externo.

RESULTADOS



4. RESULTADOS

4.1. Población y grupos de estudio

4.1.1 Eventos centinelas (Cohorte principal)

Entre enero de 2000 y diciembre de 2005 se atendieron en La Paz 57.835 partos. A continuación se señala el número de eventos hipóxicos centinelas acaecidos durante este periodo.

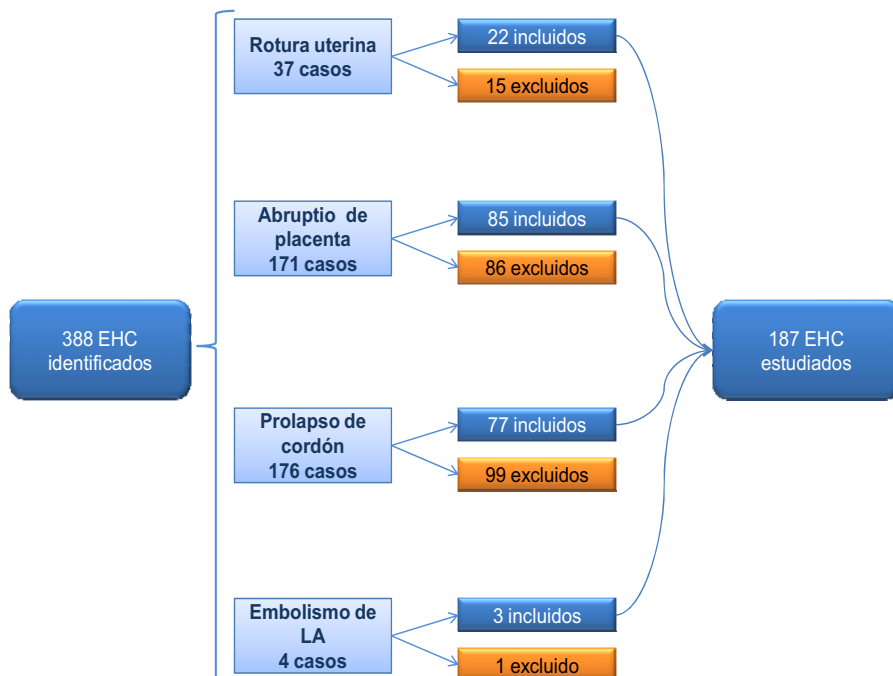
Rotura uterina. Se identificaron 29 casos entre 2000 y 2005, lo que señala una prevalencia de 0,05 % (1 por cada 1.994 partos). Sin embargo, gracias a las bases de datos del Servicio de Obstetricia, pudimos identificar los 8 casos que ocurrieron entre 1998 y 1999. Debido a la baja prevalencia de este evento centinela y con el fin de poder analizar todos los casos disponibles, decidimos añadir estos casos adicionales al estudio. En el grupo de rotura uterina el periodo de estudio comprende por tanto 8 años. En este periodo de tiempo el número total de partos atendidos en el Hospital fue de 72.277, lo que se traduce en una prevalencia de rotura uterina de 0,051% (1 por cada 1.953 partos), prácticamente idéntica a la del periodo 2000-2005. Tras excluir los casos que no cumplían los criterios de inclusión (ver Anexo 2), el número total de roturas uterinas analizadas fue de 22. En 18 de las 22 historias clínicas se registró el tipo de rotura uterina: en 14 (78%) la rotura fue completa y en 4 incompleta (22%). El antecedente de cesárea anterior tuvo lugar en 13 de las 22 madres de este grupo (59%).

Abruptio de placenta. Se identificaron 171 casos, lo que significa una prevalencia de 0,29 % (1 caso por cada 338 partos). De los 171 casos, 86 fueron excluidos del estudio por presentar diferentes criterios de exclusión (ver Anexo 2). En casi un tercio del total de casos el desprendimiento de placenta se produjo antes del término, dando lugar a un parto prematuro. En 63 de los 85 casos analizados fue posible obtener información acerca del tipo de desprendimiento: en 44 partos el desprendimiento fue parcial (implicaba menos de 50% de la superficie de la placenta), y en 19 casos fue total o subtotal.

Prolapso de cordón. Fueron identificados 176 casos. La prevalencia fue de 0,3% (1 caso por cada 328 partos). Sin embargo, en 63 casos no se produjo un prolapso con presentación clínica, sino que durante el alumbramiento de la placenta se observó que el cordón tenía una situación baja o procidente. Si eliminamos estos casos del total de diagnósticos, la prevalencia de prolapso de cordón sintomático fue de 0,19% (1 por cada 511 partos). Un total de 36 casos adicionales no cumplieron los criterios de inclusión (ver Anexo 2), resultando la población de estudio con este evento centinela en 77 casos. En 70 de estos 77 casos el prolapso fue puro, y en 7 tuvo lugar una procidencia de cordón, es decir, el cordón se encontraba a la misma altura que la presentación fetal. En 4 de los casos de prolapso completo, la aparición del cordón en vagina se acompañó de uno de los miembros del feto (un brazo o un pie). A diferencia del resto de los subgrupos de eventos centinelas y de los dos grupos control, en los que todos los recién nacidos se encontraban en presentación cefálica, en el grupo del prolapso de cordón, 8 niños se encontraban en presentación podálica en el momento del prolapso y uno en presentación transversa; por tanto un 11,6% del total de neonatos de este grupo tuvieron presentaciones no cefálicas. En 21 casos del total de 77 se registró en la historia clínica el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del prolapso y la extracción fetal; el tiempo medio transcurrido en estos 21 casos fue de 13 minutos.

Embolismo de líquido amniótico. Se identificaron 4 casos. Esto supone una prevalencia de 0,007% o 1 por cada 14.459 partos. Uno de ellos ocurrió en la primera hora del posparto, una vez nacido el niño, por lo que no se incluyó en el análisis.

Figura 4.1. Eventos hipóxicos centinelas



La prevalencia de eventos centinelas en el Hospital La Paz en el período 2000-2005 se muestra en la Tabla 4.1. El evento centinela más frecuente fue el

desprendimiento prematuro de placenta, seguido por el prolapso de cordón umbilical.

Tabla 4.1. Prevalencia de los eventos hipóxicos centinelas

	Abruption de placenta	Prolapso de cordón	Rotura uterina	Embolismo de líquido amniótico
Número de casos*	171	113	29	4
Prevalencia	0,29%	0,19%	0,05%	0,007%
	1 / 338 partos	1 / 511 partos	1 / 1.994 partos	1 / 14.459 partos

* Esta cifra comprende todos los casos confirmados que respondían a la definición establecida para cada evento centinela, y no sólo los casos incluidos en el estudio.

4.1.2. Grupos control.

Estado fetal no tranquilizador (Cohorte control). A través del Servicio de Codificación de Historias Clínicas fueron identificados 809 partos en los que había tenido lugar un registro patológico de la frecuencia cardíaca fetal. Tras el análisis de cada historia clínica 515 casos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (ver Anexo 2), por lo que el número final de partos con alteración de la frecuencia cardíaca fetal que fueron incluidos en el estudio fue 294.

Cesáreas programadas por cesárea anterior (Control externo). En el periodo de estudio se realizaron 427 cesáreas con esta indicación. De este total fue seleccionada de forma aleatoria una muestra de 150 casos, de los cuales fueron incluidos en el estudio los primeros 100 que cumplieron todos los criterios de inclusión.

Tabla 4.2. Antecedentes maternos

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles		P
	Prolapso de cordón (N = 77)	Abrupto de placenta (N = 85)	Rotura uterina (N = 22)	Total EHC (N = 187)	Estado fetal no tranquilizador (N = 294)	Cesáreas electivas (N = 100)	
Edad materna, media \pm DE	32,4 \pm 5,6	31,1 \pm 5,2	32,6 \pm 3,6	31,8 \pm 5,3	30,9 \pm 5,3	33,5 \pm 4,7	0,058 (NS)
Madre fumadora, N (%)	12 (18%)	17 (22%)	4 (20%)	34 (18,2%)	57 (20,4%)	12 (15,8%)	0,82 (NS)
Madre diabética, N (%)	11 (14,5%)	2 (2,4%)	1 (4,8%)	14 (7,5%)	16 (5,5%)	7 (7%)	0,074 (NS)
Madre hipertensa, N (%)	4 (5,2%)	4 (4,7%)	1 (4,5%)	9 (4,8%)	20 (6,8%)	3 (3%)	0,74 (NS)
Primigesta, N (%)	20 (26%)	49 (57,6%)	4 (18,2%)	75 (40%)	181 (61,6%)	0	< 0,001
Cesárea anterior, N (%)	5 (6,6%)	4 (4,8%)	13 (59%)	22 (11,8%)	24 (8,2%)	100 (100%)	< 0,001

No se muestran los tres casos de embolismo de líquido amniótico en una columna individual, pero los resultados correspondientes al total de EHC los incluyen

4.2. Características generales de la población

4. 2. 1. Antecedentes maternos

Los antecedentes maternos fueron muy similares en todos los grupos (Tabla 4.2). La edad media materna en todos los grupos fue superior a los 30 años. Dos madres fallecieron durante el parto o en el postparto inmediato como consecuencia de las complicaciones debidas al embolismo del líquido amniótico. No hubo ningún caso de muerte materna en el resto de los grupos. Debido a los criterios de inclusión establecidos,

como era de esperar, se encontraron diferencias significativas en la paridad y en las tasas de cesárea anterior en los subgrupos de rotura uterina y cesáreas electivas respecto al resto de los grupos. Sin embargo, encontramos una menor prevalencia de primigestas en el subgrupo con prolapso de cordón; esto fue un hallazgo no esperado y no atribuible a los criterios de inclusión.

Como era previsible, un número mayor de mujeres en el grupo con rotura uterina se habían sometido a una cesárea en un embarazo anterior (59% en el grupo de rotura uterina vs 8,2% en el grupo de estado fetal no tranquilizador, $P < 0,01$).

4.2.2. Datos del embarazo

La edad gestacional fue similar en todos los grupos (Tabla 4.3). El antecedente de amenaza de parto pretérmino durante el curso del embarazo fue significativamente más alto en el grupo de madres que sufrieron rotura uterina ($P < 0,05$). El porcentaje de corioamnionitis clínica en todos los grupos fue inferior al 10%. Sin embargo, el grupo con estado fetal no tranquilizador presentó un porcentaje superior de

corioamnionitis; siendo esta complicación entre dos y tres veces superior a la de los otros grupos ($P < 0,001$). La prevalencia de otras complicaciones durante el curso del embarazo, como enfermedad tiroidea materna, gestación conseguida mediante reproducción asistida, hemorragia en el tercer trimestre, o trastornos de coagulación, fue irrelevante.

Tabla 4.3. Curso del embarazo

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles		P
	Prolapso de cordón (N = 77)	Abrupto de placenta (N = 85)	Rotura uterina (N = 22)	Total EHC (N = 187)	Estado fetal no tranquilizador (N = 294)	Cesáreas electivas (N = 100)	
Edad gestacional, media \pm DE	38,6 \pm 1,53	38,7 \pm 1,8	39,1 \pm 1,1	38,8 \pm 1,65	39,5 \pm 1,4	39,1 \pm 1,2	0,2 (NS)
Amenaza de parto pretérmino, N (%)	3 (4%)	3 (3,5%)	3 (16,3%)	9 (4,8%)	6 (2%)	0	0,037
Corioamnionitis, N (%)	2 (2,6%)	3 (3,5%)	1 (5%)	7 (3,7%)	26 (9,1%)	0	< 0,001
Hipotiroidismo materno, N (%)	0	0	0	0	4 (1,36%)	0	-
Tratamiento de infertilidad, N (%)	0	0	1 (4,5%)	1 (0,5%)	3 (1%)	0	-
Trastornos de coagulación, N (%)	0	1 (1,2%)	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)	2 (2%)	-
Hemorragia 3º trimestre, N (%)	0	0	0	0	1 (0,3%)	1 (1%)	-

No se muestran los tres casos de embolismo de líquido amniótico en una columna individual, pero los resultados correspondientes al total de EHC los incluyen

4.2.3. Características del parto

Meconiorrexis intraparto. No se observaron diferencias respecto a la presencia de meconio en el líquido amniótico durante el parto entre el grupo con estado fetal no tranquilizador y el grupo con eventos hipóxicos centinelas; (25% vs 19%). Como era de esperar, la meconiorrexis intraparto en ambos grupos fue significativamente más alta que en el grupo de cesáreas electivas (Tabla 4.4). En este último grupo no hubo en ningún caso tinción moderada o intensa del líquido amniótico con meconio.

Alteración en el RCTG. Debido a los criterios de caracterización de los grupos, la prevalencia de

alteración del RCTG fetal sólo se comparó entre los distintos subgrupos de eventos centinelas. Mientras que la rotura uterina y el desprendimiento de placenta se acompañaron de alteraciones en el registro cardiotocográfico en un alto porcentaje (72% y 63% respectivamente), la frecuencia registrada en el caso del prolapso de cordón (18%) fue significativamente menor ($P < 0,01$).

pH intrauterino. El porcentaje de partos en los que se realizó al menos una determinación del pH y gases en una microtoma de sangre de cuero cabelludo, se relacionó directamente con el número de partos en el

que se diagnosticaron alteraciones del registro cardiotocográfico. Sin embargo, el valor medio del pH fetal entre los distintos grupos no mostró diferencias significativas (Tabla 4.4).

Parto. Como era de prever, el nacimiento por cesárea urgente fue universal en el grupo de eventos centinela, excepto en el caso del embolismo de líquido amniótico. En este grupo, el evento centinela tuvo lugar durante la

extracción del feto mediante fórceps en dos de los casos; el tercer niño nació mediante cesárea urgente a consecuencia de la parada cardiorrespiratoria materna. Un 83% de los recién nacidos con estado fetal no tranquilizador nacieron mediante cesárea urgente; y el resto, el 17%, mediante parto vaginal instrumental (fórceps, espátulas, ventosas).

Tabla 4.4. Características del parto

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles		P
	Prolapso de cordón (N = 77)	Abruptio de placenta (N = 85)	Rotura uterina (N = 22)	Total EHC (N = 187)	Estado fetal no tranquilizador (N = 294)	Cesáreas electivas (N = 100)	
Meconio en líquido amniótico, N (%) [*]	N = 74	N = 79	N = 15	N = 171	N = 228	N = 100	< 0,001
- no	64 (86,5%)	62 (78,5%)	12 (80%)	139 (81%)	171 (75%)	97 (97%)	
- ligero	5 (6,8%)	7 (9%)	0	12 (7%)	22 (9,6%)	3 (3%)	
- moderado	4 (5,4%)	4 (5%)	2 (13,3%)	11 (6,4%)	12 (5,3%)	0	
- intenso	1 (1,4%)	6 (7,6%)	1 (6,7%)	9 (5,2%)	23 (10,1%)	0	
Alteración en el RCTG, N (%)	14 (18%)	54 (63%)	16 (72%)	70 (37,4%)	294 (100%)	0	< 0,01¶
% de partos en los que se realizó pH intrauterino	3 (3,9%)	19 (22,3%)	13 (59%)	35 (18,7%)	168 (57%)	0	< 0,01
pH intrauterino, media ± DE	7,21 ± 0,12	7,26 ± 0,09	7,24 ± 0,09	7,25 ± 0,09	7,23 ± 0,07	-	
Cesárea urgente, N (%)	76 (98,7%)	85 (100%)	22 (100%)	184 (98,4%)	245 (83,3%)	0	< 0,001
Parto vaginal instrumental, N (%)	1 (1,3%)	0	0	3 (1,6%)	49 (16,6%)	0	< 0,001
Anestesia general materna, N (%)	4 (5,2%)	7 (8,2%)	7 (32%)	20 (10,7%)	25 (8,5%)	10 (10%)	0,023

No se muestran los tres casos de embolismo de líquido amniótico en una columna individual, pero los resultados correspondientes al total de EHC los incluyen.

^{*} Se indica en la primera fila el número de casos que tenían registrada la presencia o no de meconio en líquido amniótico; sobre este total están calculados los porcentajes en cada grupo.

¶ Diferencia significativa al comparar el prolapso de cordón con el desprendimiento de placenta y con la rotura uterina.

4.2.4. Características de los recién nacidos

No se observaron diferencias en cuanto al peso entre el grupo de eventos centinelas y los dos grupos controles. Sin embargo, los recién nacidos con desprendimiento prematuro de placenta tuvieron un peso medio significativamente menor que en el resto de los grupos (P <0,001), y tuvieron restricción del crecimiento intrauterino en un porcentaje mayor (Tabla 4.5).

Los varones constituyeron más del 58% del total de

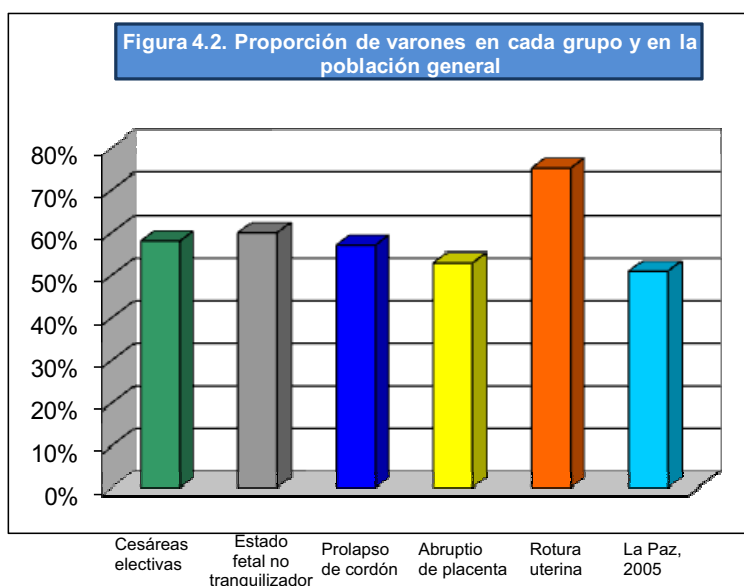
niños estudiados, y por tanto están sobrerrepresentados en todos los grupos de estudio. Esta proporción de varones es superior a la proporción de varones en el Hospital Universitario La Paz, para todos los nacimientos en el año 2005, que fue de 51,33% (P < 0,01) (Figura 4.2).

Al analizar la distribución por sexos entre los diferentes grupos estudiados, fue el grupo de neonatos con antecedente de rotura uterina el que más varones incluyó (75%).

Tabla 4.5. Características de los recién nacidos

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles		P
	Prolapso de cordón (N = 77)	Abrupto de placenta (N = 85)	Rotura uterina (N = 22)	Total EHC (N = 187)	Estado fetal no tranquilizador (N = 294)	Cesáreas electivas (N = 100)	
Peso (g), media ± DE	3182 ± 557	2947 ± 528	3321 ± 337	3113 ± 518	3098 ± 428	3357 ± 428	< 0,001*
Peso RN < P 10, N (%)	2 (2,6%)	14 (16,5%)	0	16 (8,5%)	24 (8,3%)	2 (2%)	< 0,001*
Varones, N (%)	44 (57%)	45 (53%)	15 (75%)	105 (56%)	167 (60%)	58 (58%)	< 0.05

* Comparación abrupto de placenta frente al resto de grupos



4.3. Morbimortalidad perinatal

El grupo de recién nacidos con eventos hipóxicos centinelas presentó una mayor morbilidad perinatal que los dos grupos controles, que se expresó a través de todos los indicadores analizados: puntuaciones en el test de Apgar, pH umbilical, necesidad de reanimación avanzada, e ingreso en Neonatología. Entre los diferentes subgrupos de eventos centinelas, la rotura uterina fue el que mostró una mayor morbilidad. El embolismo de líquido amniótico no se mostrará en las tablas siguientes como subgrupo, debido al escaso

número de pacientes que comprende, que no permite la comparación estadística. Sin embargo, los pacientes de este subgrupo están incluidos en el grupo general de eventos hipóxicos centinelas. Los tres recién nacidos con embolismo de líquido amniótico tuvieron acidosis significativa en sangre de cordón, y dos de ellos, bajas puntuaciones de Apgar y necesidad de reanimación avanzada. Los tres niños precisaron ingreso en Neonatología, uno de ellos en la Unidad de Cuidados Intensivos.

4.3.1. Test de Apgar

Los tres grandes grupos de estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la puntuación en el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida.

Test de Apgar al minuto de vida. El grupo de niños con eventos hipóxicos centinelas presentó las puntuaciones más bajas, tanto al ser comparado con el grupo de niños con estado fetal no tranquilizador, como al compararlo con el grupo de cesáreas electivas ($P < 0,001$) (Tablas 4.6 y 4.7, Figura 4.3). La aparición de un evento centinela durante el parto duplicó el riesgo de recibir una puntuación en el test de Apgar al primer minuto igual o inferior a 3 respecto al estado fetal no tranquilizador (RR 2,2; IC 95%: 1,8-2,7; $P < 0,0001$).

El subgrupo de rotura uterina presentó puntuaciones en el test de Apgar significativamente más bajas que el subgrupo de desprendimiento prematuro de placenta, y que el subgrupo con prolapso de cordón. Uno de cada tres niños con rotura uterina tuvo una puntuación de Apgar igual o inferior a 3 al primer minuto de vida, y en más de la mitad (59%) la puntuación fue igual o inferior a 5. La rotura uterina supuso un riesgo relativo de presentar una puntuación igual o inferior a 3 en el primer minuto de vida de 11,5 frente al estado fetal no

tranquilizador (IC 95%: 5,7-23, $P < 0,0001$) y de 8,1 respecto a las cesáreas electivas (IC 95%: 5-13,3, $P < 0,001$) (Tabla 4.7). Los niños nacidos tras abruptio de placenta fueron los siguientes con puntuaciones de Apgar más bajas; el 61% presentó puntuaciones iguales o inferiores a 7 en el primer minuto de vida, y un 13% tuvo una puntuación de Apgar igual o inferior a 3 en el primer minuto de vida. Las puntuaciones medias en este subgrupo fueron significativamente más bajas que las mostradas por el subgrupo con prolapso y por el estado fetal no tranquilizador.

Entre los diferentes subgrupos con eventos centinelas, fueron los niños con prolapso de cordón quienes tuvieron las puntuaciones medias mejores. Los datos de este grupo fueron similares a los del grupo con estado fetal no tranquilizador. Sin embargo, en el grupo con prolapso de cordón, el porcentaje de recién nacidos con puntuación en el test de Apgar igual o inferior a 3 fue más elevado que el observado entre los niños con estado fetal no tranquilizador (7,9% vs 2,4%, $P < 0,05$). El grupo de niños con estado fetal no tranquilizador presentó puntuaciones más bajas que el grupo control externo (el grupo de niños nacidos tras cesárea electiva).

Tabla 4.6. Puntuación de Apgar en el primer minuto de vida

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abruptio de placenta ‡ N = 85	Rotura uterina # N = 22	Total EHC * N = 187	Estado fetal no tranquilizador ** N = 294	Cesáreas electivas N = 100
Media ± DS	7,25 ± 1,9	6,33 ± 2,5	4,9 ± 2,9	6,48 ± 2,5	7,45 ± 1,6	8,5 ± 0,9
Mediana	8	7	4,5	7	8	9
Rango	1-10	0-9	0-9	0-10	0-10	5-10
Apgar ≤ 3, N (%)	6 (7,9%) §¶	11 (13,1%)	8 (36,4%)	27 (14,6%)	7 (2,4%)	0
Apgar ≤ 5, N (%)	10 (13,2%)¶	22 (26,2%)	13 (59,1%)	48 (25,9%)	36 (12,3%)	1 (1%)
Apgar ≤ 7, N (%)	33 (43,4%)¶	51 (60,7%)	16 (72,7%)	103 (55,7%)	119 (40,8%)	10 (10%)

* Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,001$) y a las cesáreas electivas ($P < 0,001$)

** Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,001$)

Diferencia significativa respecto al abruptio de placenta-excepto para los valores de Apgar a los cinco minutos- ($P < 0,05$), al prolapso de cordón ($P < 0,05$), al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$) y al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,05$)

‡ Diferencia significativa respecto al prolapso de cordón ($P < 0,05$), al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,01$) y al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,01$)

§ Diferencias significativas respecto al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$)

¶ Diferencias significativas respecto al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,05$)

Figura 4.3. Puntuación de Apgar en el primer minuto de vida

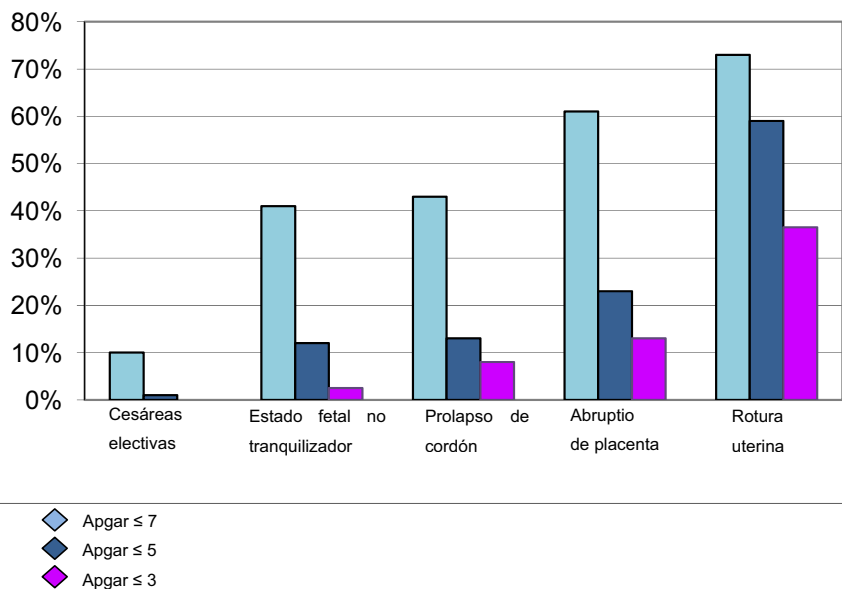


Tabla 4.7. Riesgo relativo (RR) de recibir una puntuación en el test de Apgar ≤ 3 al primer minuto de vida

Grupo	RR (IC 95%)	P
Eventos centinelas respecto a estado fetal no tranquilizador	2,2 (1,8-2,7)	< 0,0001
Eventos centinelas respecto a cesáreas electivas	1,6 (1,5-1,8)	< 0,0001
Rotura uterina respecto a cesáreas electivas	8,1 (5-13,3)	< 0,0001
Rotura uterina respecto a estado fetal no tranquilizador	11,46 (5,7-23)	< 0,0001
Abruption de placenta frente a cesáreas electivas	2,3 (2-2,8)	< 0,0001
Abruption frente a estado fetal no tranquilizador	3 (1,9-4,5)	0,0003
Prolapso de cordón frente a cesáreas electivas	2,4 (2-2,9)	0,006
Prolapso de cordón frente a estado fetal no tranquilizador	2,3 (1,2-4,3)	0,03
Estado fetal no tranquilizador frente a cesáreas electivas	1,6 (1,4-1,8)	< 0,0001

Test de Apgar a los cinco minutos. Las puntuaciones medias fueron significativamente más bajas en el conjunto de niños con eventos centinelas, comparados con el grupo de estado fetal no tranquilizador y con el grupo de cesáreas electivas (Tablas 4.8 y 4.9, Figura 4.4). Un 7% de los niños del grupo de eventos centinelas tuvo una puntuación igual o inferior a 5 a los cinco minutos de vida, comparado con los niños del grupo con estado fetal no tranquilizador (1%, $P < 0,001$), y con el grupo de cesáreas electivas (0%, $P < 0,001$). De nuevo, los niños con eventos centinelas tuvieron dos veces más posibilidades de recibir una puntuación igual o inferior a 5 a los 5 minutos, comparados con los niños con estado fetal no tranquilizador (RR 2,1, IC 95%: 1,7-2,8; $P = 0,0009$). Un 19% de los recién nacidos con eventos centinelas presentó una puntuación en el test de Apgar ≤ 7 a los 5 minutos, comparado con el 6% observado en el grupo con estado fetal no tranquilizador ($P < 0,001$). Ningún

niño del grupo de cesáreas electivas tuvo una puntuación en el test de Apgar a los cinco minutos inferior a 8.

Dentro del grupo de eventos centinelas, un 22% de los recién nacidos del subgrupo con rotura uterina recibió una puntuación de Apgar igual o menor a 5 a los cinco minutos; un porcentaje casi tres veces superior al observado en el subgrupo con abrupto de placenta (22,7% vs 8,2%; $P < 0,05$), y casi 22 veces superior al observado en el subgrupo con prolapsos de cordón, en el que el porcentaje de niños con puntuaciones en el test de Apgar inferiores a 5 fue similar al observado en el grupo con estado fetal no tranquilizador (1,3% vs 1,0%, diferencia no significativa). El riesgo relativo entre los niños con rotura uterina de recibir una puntuación igual o inferior a 5 a los 5 minutos de vida fue de 11,3 comparado con el estado fetal no tranquilizador (IC 95%: 5,5-23; $P < 0,0001$).

Tabla 4.8. Puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta ‡ N = 85	Rotura uterina # N = 22	Total EHC * N = 187	Estado fetal no tranquilizador ** N = 294	Cesáreas electivas N = 100
Media \pm DS	8,9 \pm 1	8,03 \pm 2,2	7,45 \pm 2,4	8,3 \pm 1,9	8,8 \pm 1,0	9,4 \pm 0,5
Mediana	9	9	8	9	9	9
Rango	4-10	0-10	2-10	0-10	0-10	8-10
Apgar ≤ 3 , N (%)	0	6 (7,1%)	2 (9,1%)	8 (4,3%)	1 (0,3%)	0
Apgar ≤ 5 , N (%)	1 (1,3%)	7 (8,2%)	5 (22,7%)	13 (7,0%)	3 (1,0%)	0
Apgar ≤ 7 , N (%)	7 (9,1%)¶	19 (22,4%)	8 (36,4%)	36 (19,3%)	17 (5,8%)	0

* Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,001$) y a las cesáreas electivas ($P < 0,001$).

** Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,001$).

Diferencia significativa respecto al abrupto de placenta-excepto para los valores de Apgar a los cinco minutos- ($P < 0,05$), al prolapso de cordón ($P < 0,05$), al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$) y al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,05$).

‡ Diferencia significativa respecto al prolapso de cordón ($P < 0,05$), al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,01$) y al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,01$).

¶ Diferencias significativas respecto al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,05$).

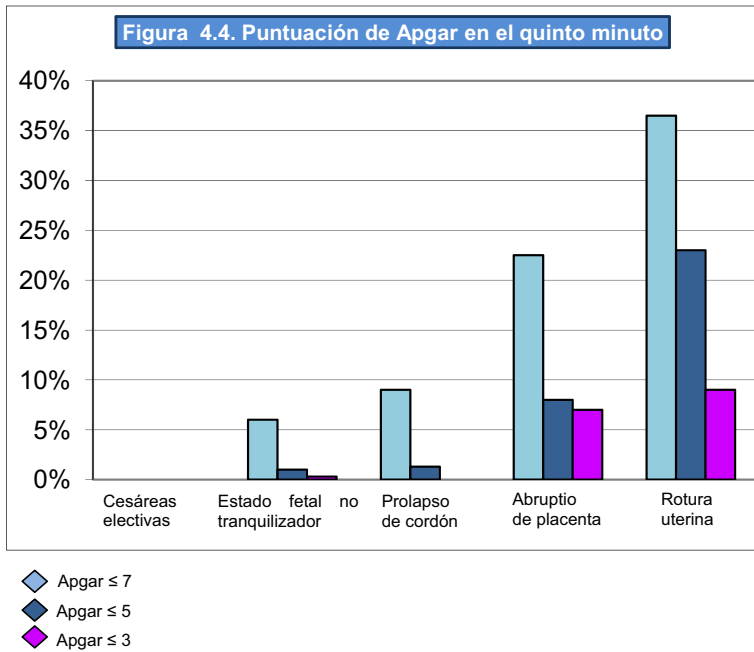


Tabla 4.9. Riesgo relativo (RR) de recibir una puntuación de Apgar ≤ 5 a los 5 minutos de vida

Grupo	RR (IC 95%)	P
Eventos centinelas respecto a estado fetal no tranquilizador	2,1 (1,8-2,7)	0,0009
Eventos centinelas respecto a cesáreas electivas	1,5 (1,4-1,7)	0,005
Rotura uterina respecto a cesáreas electivas	6,8 (4,4-10,6)	0,0001
Rotura uterina respecto a estado fetal no tranquilizador	11,3 (5,5-23)	< 0,0001
Abruptio de placenta frente a cesáreas electivas	2,2 (1,9-2,7)	0,0038
Abruptio frente a estado fetal no tranquilizador	3,3 (2,1-5,2)	0,0015
Prolapso de cordón frente a cesáreas electivas	2,3 (1,9-2,7)	0,43 (NS)
Prolapso de cordón frente a estado fetal no tranquilizador	1,2 (0,2-6,6)	1 (NS)
Estado fetal no tranquilizador frente a cesáreas electivas	1,34 (1,2-1,4)	0,57 (NS)

4.3.2. Acidosis perinatal.

pH en la arteria umbilical. Los tres grupos principales de estudio mostraron diferencias significativas en los valores de pH en arteria umbilical. Los niños con eventos hipóxicos centinelas tuvieron valores de pH en arteria umbilical significativamente más bajos que el grupo con estado fetal no tranquilizador y que el grupo

de recién nacidos por cesárea electiva, y presentaron acidosis grave, igual o inferior a 6,90 con una frecuencia cuatro veces superior a la observada en los niños con estado fetal no tranquilizador (12,6% vs 3,3%, $P < 0,001$) (Tablas 4.10 y 4.11, Figura 4.5).

Tabla 4.10. pH en arteria umbilical

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta ‡ N = 85	Rotura uterina # N = 22	Total EHC N = 187 ¶	Estado fetal no tranquilizador N = 294 **	Cesáreas electivas N = 100
Media ± DE	7,15 ± 0,11	7,10 ± 0,19 §	6,98 ± 0,18	7,11 ± 0,17 *	7,15 ± 0,11	7,25 ± 0,4
Mediana	7,19	7,15	6,97	7,15 *	7,17	7,25
Rango	6,77-7,32	6,55-7,36	6,67-7,25	6,55-7,36 *	6,80-7,35	7,12-7,36
pH ≤ 7,1 N (%)	16 (23,5%) ¶¶	26 (34,7%)	12 (66,7%)	57 (34,8%) *	79 (29,5%)	0
pH ≤ 7,0 N (%)	9 (12,9%) ¶¶	18 (23,7%)§	10 (55,6%)	40 (24%) *	30 (10,9%)	0
pH ≤ 6,9 N (%)	1 (1,4%)	11 (14,5%)§	7 (38,9%)	21 (12,6%) *	9 (3,3%)	0

* Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,001$).

¶ Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,001$).

** Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,001$).

Diferencia significativa respecto al desprendimiento de placenta ($P < 0,01$), al prolapso de cordón ($P < 0,01$), estado fetal no tranquilizador ($P < 0,01$) y al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,001$).

‡ Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,05$).

‡‡ Diferencia significativa respecto al prolapso de cordón ($P < 0,001$).

§ Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$).

¶¶ Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas ($P = 0,001$).

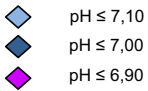
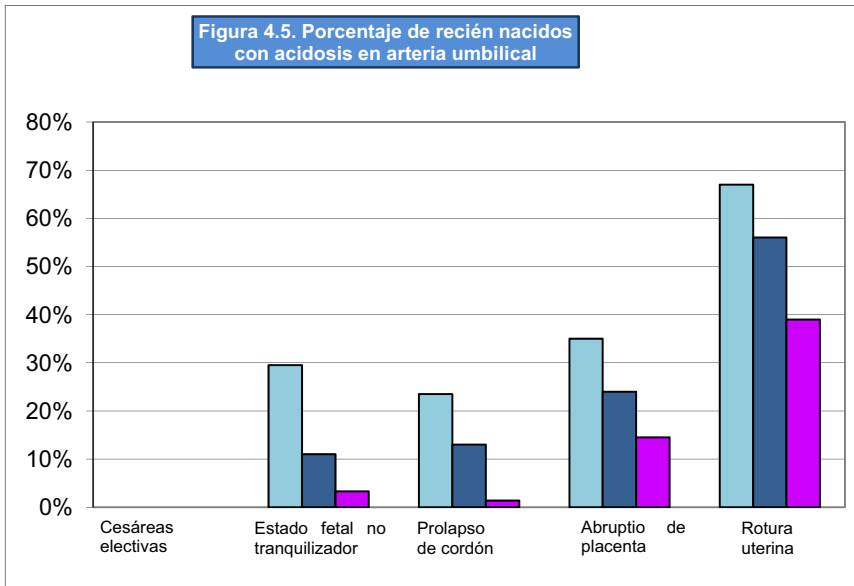


Tabla 4.11. Riesgo relativo (RR) de tener un pH en arteria umbilical ≤ 7,0

Grupo	RR (IC 95%)	P
Eventos centinelas respecto a estado fetal no tranquilizador	1,6 (1,2-2)	0,0009
Eventos centinelas respecto a cesáreas electivas	1,6 (1,5-1,8)	< 0,0001
Rotura uterina respecto a cesáreas electivas	9,3 (5,5-16)	< 0,0001
Rotura uterina respecto a estado fetal no tranquilizador	5,7 (2,6-12,4)	< 0,0001
Abruption de placenta frente a cesáreas electivas	2,5 (2-3)	< 0,0001
Abruption frente a estado fetal no tranquilizador	1,8 (1,2-2,8)	0,014
Prolapso de cordón frente a cesáreas electivas	2,4 (2-3)	0,0004
Prolapso de cordón frente a estado fetal no tranquilizador	1,1 (0,6-2)	0,67
Estado fetal no tranquilizador frente a cesáreas electivas	1,4 (1,3-1,4)	0,0001

Los recién nacidos del subgrupo de rotura uterina fueron los que presentaron las cifras más bajas de pH; un 66,7% de los niños de este grupo tuvieron acidosis, definida ésta como un pH en arteria umbilical $\leq 7,1$. Además, más de la mitad de los niños de este grupo tuvieron un pH igual o inferior a 7,00, y hasta en un 39%, el pH fue igual o inferior a 6,90. La rotura uterina conllevó un riesgo de acidosis significativa ($pH \leq 7,0$), 9 veces mayor que el parto por cesárea electiva (RR 9,3; IC 95%: 5,5-16; $P < 0,0001$) y casi 6 veces mayor que en el estado fetal no tranquilizador (RR 5,7; IC 95%:2,6-12,4; $P < 0,0001$). Este subgrupo mostró así mismo

diferencias significativas al ser comparado con el desprendimiento de placenta y con el prolapso de cordón.

Con objeto de examinar si la gravedad de la rotura asoció una mayor morbilidad perinatal, se compararon las roturas completas con las incompletas. Los recién nacidos con rotura completa presentaron en general peores resultados neonatales, particularmente acidosis umbilical ($P < 0,01$) (Tabla 4.12). Debido a los pocos casos en los que se registró la existencia o no de extrusión fetal y/o placentaria, no se pudieron establecer diferencias entre ambas circunstancias.

Tabla 4.12. Morbilidad perinatal según la gravedad de la rotura			
	Rotura incompleta N = 4	Rotura completa N = 14	P
Apgar cinco minutos, media \pm DE	9,5 \pm 0,57	7 \pm 2,32	0,0023
Apgar cinco minutos ≤ 5 (%)	0	4 (28%)	0,524 (NS)
pH arteria umbilical, media \pm DE	7,15 \pm 0,06	6,91 \pm 0,16	0,0004
pH arteria umbilical $\leq 7,00$ (%)	0	9 (64,3%)	0,019
Reanimación avanzada	0	8 (57%)	0,09 (NS)
Apgar quinto minuto ≤ 5 y/o pH AU $\leq 7,00$ y/o reanimación avanzada (%)	0	12 (86%)	0,005

Más de un tercio de los niños con abrupcio de placenta tuvieron acidosis umbilical ($pH \leq 7,1$), y un 14,5% mostró un pH menor o igual a 6,90. Estos datos son significativamente mejores que los de los neonatos con rotura uterina, pero son comparables a los del subgrupo de prolapso de cordón, y significativamente peores que en los observados en los dos grupos

controles. La gravedad del desprendimiento placentario se asoció con mayor morbilidad neonatal, especialmente con mayor acidosis en la muestra arterial (Tabla 4.13). Si analizamos exclusivamente la morbilidad perinatal del grupo de recién nacidos con desprendimiento total de placenta, ésta es muy similar a la del grupo de recién nacidos con rotura uterina (Tabla 4.14).

Tabla 4.13. Morbilidad perinatal según la gravedad del desprendimiento			
	Desprendimiento parcial (N = 44)	Desprendimiento total (N = 19)	P
Apgar cinco minutos, media ± DE	8,58 ± 1,23	7,05 ± 2,81	0,038
Apgar cinco minutos ≤ 5 (%)	1 (2,3%)	4 (21%)	0,03
pH arteria umbilical, media ± DE	7,18 ± 0,11	6,97 ± 0,24	0,0021
pH arteria umbilical ≤ 7,00 (%)	3 (6,8%)	9 (47,3%)	0,005
Reanimación avanzada (%)	0	8 (42%)	< 0,0001
Apgar quinto minuto ≤ 5 y/o pH AU ≤ 7,00 y/o reanimación avanzada (%)	0	12 (63%)	< 0,0001

Tabla 4.14. Comparación de la morbilidad perinatal entre los niños con rotura uterina y los niños con abrupcio total de placenta			
	Rotura uterina (N = 22)	Abruptio total (N = 19)	P
Apgar cinco minutos, media ± DE	7,45 ± 2,4	7,05 ± 2,81	0,63 (NS)
Apgar cinco minutos ≤ 5 (%)	5 (22,7%)	4 (21%)	1,00 (NS)
pH arteria umbilical, media ± DE	6,98 ± 0,18	6,97 ± 0,24	0,88 (NS)
pH arteria umbilical ≤ 7,00 (%)	10 (55,6%)	9 (47,3%)	1,00 (NS)
Reanimación avanzada (%)	11 (50%)	8 (42%)	0,75 (NS)

Los niños nacidos tras prolapso de cordón no mostraron diferencias respecto al grupo estado fetal no tranquilizador. Aunque un 23,5% de los recién nacidos con prolapso de cordón tuvieron acidosis, los casos de acidosis grave fueron raros: 9 niños (13%) tuvieron un pH ≤ 7,00, y un niño un pH ≤ 6,90. Los valores de pH en arteria umbilical entre los niños con prolapso de cordón fueron más bajos que los del grupo de cesáreas electivas (RR 2,4; IC 95%: 2-3; P = 0,0004). En este último grupo, el pH medio en sangre de arteria umbilical fue 7,25 ± 0,4, y ningún niño tuvo un valor de pH inferior

a 7,10. No se encontró relación entre el tipo de prolapso y/o la presentación fetal con la incidencia o la gravedad de la acidosis u otros indicadores de morbilidad perinatal. En muy pocos casos se pudo obtener el tiempo estimado entre el momento en el que se produjo el prolapso y el nacimiento, por lo que este dato, así como su posible asociación con los indicadores de morbilidad neonatal, no se pudo analizar.

En el grupo de prolapso de cordón la diferencia arteriovenosa en el pH umbilical fue significativamente superior a la del resto de los grupos (Tabla 4.15).

Tabla 4.15. Diferencia entre el pH arterial y el venoso

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta N = 85	Rotura uterina N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100
pH venoso – pH arterial	0,12	0,08	0,05	0,09	0,06	0,06

pH en vena umbilical. El grupo de niños con eventos hipóxicos centinelas presentó un valor medio de pH en vena umbilical similar al del grupo con estado fetal no tranquilizador, pero significativamente inferior al grupo de cesáreas electivas. Entre los diferentes grupos con eventos hipóxicos centinelas, los niños con rotura

uterina tuvieron un pH significativamente inferior que el resto de los grupos. El grupo con abrupto de placenta presentó peores puntuaciones que el grupo de cesáreas y que el grupo con prolapso, pero no difirió frente al grupo de niños con estado fetal no tranquilizador (Tabla 4.16).

Tabla 4.16. pH en vena umbilical

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta ‡ N = 85	Rotura uterina # N = 22	Total EHC N = 187 ¶	Estado fetal no tranquilizador N = 294 **	Cesáreas electivas N = 100
Media ± DE	7,27 ± 0,06	7,18 ± 0,16 ‡‡	7,03 ± 0,19	7,2 ± 0,15	7,21 ± 0,1	7,31 ± 0,4
Mediana	7,28	7,21 ‡‡	7,05	7,25	7,22	7,32
Rango	7,09-7,37	6,56-7,40 ‡‡	6,66-7,30	6,56-7,40	6,72-7,44	7,20-7,44
pH ≤ 7,1 N (%)	1 (1,5%)	13 (18,1%) ‡‡	12 (63,2%)	28 (17,4%)	33 (12,5%)	0
pH ≤ 7,0 N (%)	0	8 (11%) ‡‡§	8 (42,1%)	18 (11,1%)	13 (4,8%)	0
pH ≤ 6,9 N (%)	0	5 (6,8%) ‡‡§	5 (26,3%)	11 (6,8%)	3 (1,1%)	0

¶ Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas (P < 0,001).

** Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas (P < 0,001).

Diferencia significativa respecto al desprendimiento de placenta (P < 0,01), al prolapso de cordón (P < 0,01), estado fetal no tranquilizador (P < 0,01) y al grupo de cesáreas electivas (P < 0,001).

‡ Diferencia significativa respecto al grupo de cesáreas electivas (P < 0,05).

‡‡ Diferencia significativa respecto al prolapso de cordón (P < 0,001).

§ Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador (P < 0,05).

4.3.3. Necesidad de reanimación avanzada

Ningún niño del grupo de cesáreas electivas requirió reanimación avanzada, frente a un 3% de los niños con estado fetal no tranquilizador y el 17,6% de los niños

con eventos centinelas; $P < 0,001$ (Tablas 4.17 y 4.18, Figura 4.6).

Tabla 4.17. Necesidad de reanimación avanzada							
	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles		P
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta N = 85	Rotura uterina N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100	
Reanimación avanzada	7 (9,1%)	12 (15%)	11 (50%)	32 (17,6%)	9 (3,1%)	0	< 0.001

Dentro de los eventos centinelas, los niños con rotura uterina necesitaron reanimación avanzada en un 50% de los casos, frente al 15% de los niños con abrupción de placenta, y al 9% de los niños con prolapso de cordón ($P < 0,01$). Los niños con rotura uterina tuvieron casi 15

veces más posibilidades de necesitar reanimación avanzada que los niños con estado fetal no tranquilizador (RR 14,8; IC 95%: 7,3-29,9; $P < 0,0001$) y 10 veces más que los nacidos mediante cesárea electiva (RR 10; IC 95%: 5,7-17; $P < 0,0001$).

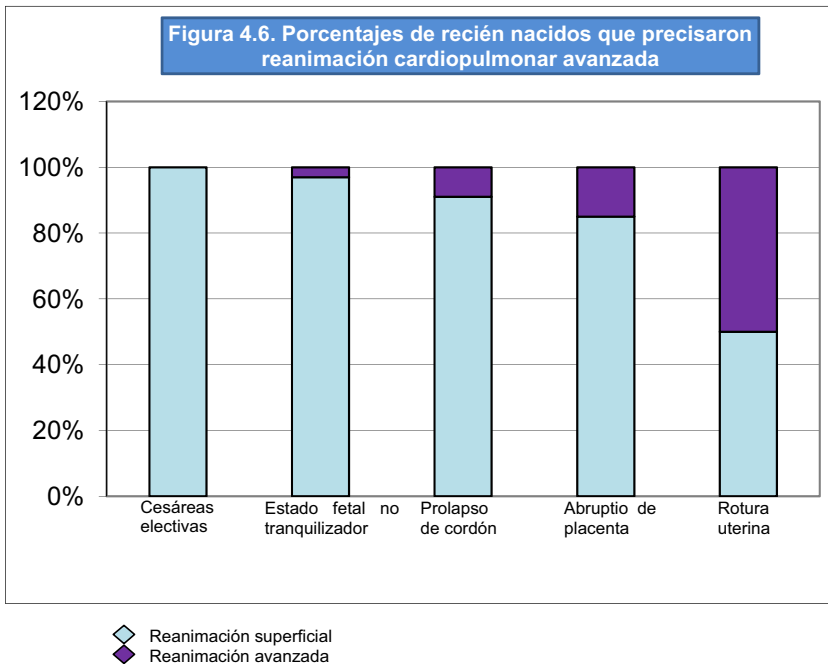


Tabla 4.18. Riesgo relativo (RR) de necesitar reanimación avanzada		
Grupo	RR (IC 95%)	P
Eventos centinelas respecto a estado fetal no tranquilizador	2,2 (1,8-2,7)	< 0,0001
Eventos centinelas respecto a cesáreas electivas	1,6 (1,5-1,8)	< 0,0001
Rotura uterina respecto a cesáreas electivas	10 (5,7-17)	< 0,0001
Rotura uterina respecto a estado fetal no tranquilizador	14,8 (7,3-30)	< 0,0001
Abruptio de placenta frente a cesáreas electivas	2,3 (2-2,8)	< 0,0001
Abruptio frente a estado fetal no tranquilizador	2,8 (1,8-4,3)	0,0004
Prolapso de cordón frente a cesáreas electivas	2,4 (2-2,9)	0,0025
Prolapso de cordón frente a estado fetal no tranquilizador	2,2 (1,2-4)	0,09
Estado fetal no tranquilizador frente a cesáreas electivas	1,3 (1,2-1,4)	0,12 (NS)

Los subgrupos de desprendimiento prematuro de placenta y prolapso de cordón mostraron una necesidad decreciente de reanimación profunda, en ambos casos con diferencias significativas frente al estado fetal no tranquilizador y al grupo de cesáreas electivas ($P < 0,01$).

4.3.4. Mortalidad perinatal.

Del total de 581 neonatos estudiados, dos niños fallecieron en la sala de partos, uno pertenecía al grupo de niños con estado fetal no tranquilizador, y el otro al de eventos centinelas: un recién nacido tras abruptio de placenta (Tabla 4.19).

Tabla 4.19. Mortalidad perinatal							
	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles		P
	Prolapso de cordón N = 77	Abruptio de placenta N = 85	Rotura uterina N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100	
Muerte intraparto	0	1 (1,2%)	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)	0	-

4.3.5. Ingreso en Neonatología.

En la Tabla 4.20 y en las Figuras 4.7, 4.8 y 4.9 se muestra el porcentaje de niños de cada grupo que

ingresaron, así como los destinos de ingreso y los motivos por los que ingresaron.

Tabla 4.20. Ingreso en Neonatología							
	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles		P
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta N = 85	Rotura uterina N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100	
Ingreso en Neonatología	19 (24,7%)	36 (42,4%)	16 (72,7%)	74 (39,6%)	78 (26,5%)	7 (7%)	< 0,001

Prácticamente un 40% de los niños con eventos hipóxicos centinelas precisaron ingreso en Neonatología. De los nacidos tras rotura uterina tres cuartas partes ingresaron, y de éstos, un tercio lo hicieron en cuidados intensivos. Este fue el subgrupo que más ingresos tuvo. La principal causa de ingreso en este subgrupo (más del 80%) fue la acidosis perinatal, con o sin encefalopatía acompañante. De los recién nacidos con abrupto de placenta más del 40% ingresaron en Neonatología, y de éstos casi un tercio lo hizo en la unidad de cuidados intensivos. La acidosis, con o sin EHI añadida, supuso la causa de ingreso en más de la mitad de los niños. Entre los diferentes subgrupos con eventos centinelas, los niños con prolapso de cordón fueron los que menos ingresaron (24%), y lo hicieron en un porcentaje similar a los del grupo con estado fetal no tranquilizador. El 37% del total de niños con prolapso de cordón que ingresaron lo hicieron por haber presentado acidosis perinatal, y un

10% adicional (2 niños) fueron diagnosticados de encefalopatía hipóxico-isquémica. Ambos pacientes ingresaron en cuidados intensivos, pero la razón que determinó el ingreso en la UCIN de uno de ellos, que tenía una EHI leve, fue un síndrome de aspiración meconial.

En el grupo de niños con estado fetal no tranquilizador, un 26,5% ingresó en Neonatología; la mayor parte de los niños (75%) lo hicieron en el área de reanimación-transición, donde la estancia media fue de 1,27 días. Sólo un niño ingresó en cuidados intensivos; este paciente tuvo una encefalopatía leve, pero el motivo principal de ingreso en cuidados intensivos fue la presencia de un síndrome de distrés respiratorio con neumotórax. En el grupo de cesáreas electivas siete recién nacidos precisaron ingreso en Neonatología, pero ninguno de ellos necesitó cuidados intensivos. La causa de ingreso más frecuente en este grupo fue el síndrome de distrés respiratorio.

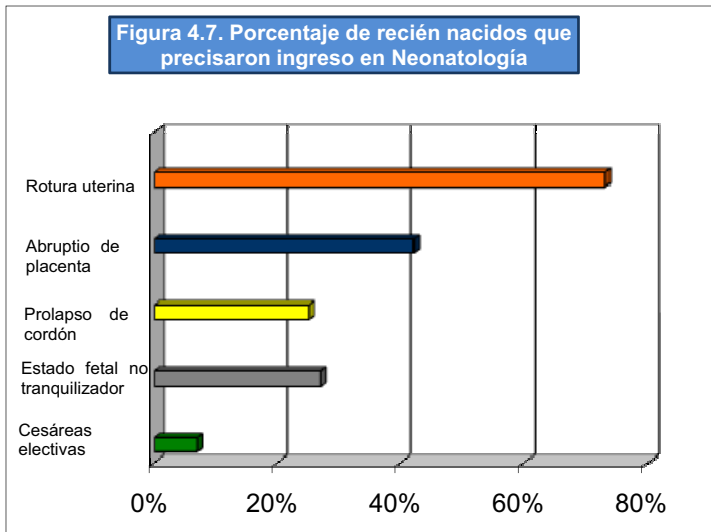


Figura 4.8. Destinos de ingreso de los recién nacidos

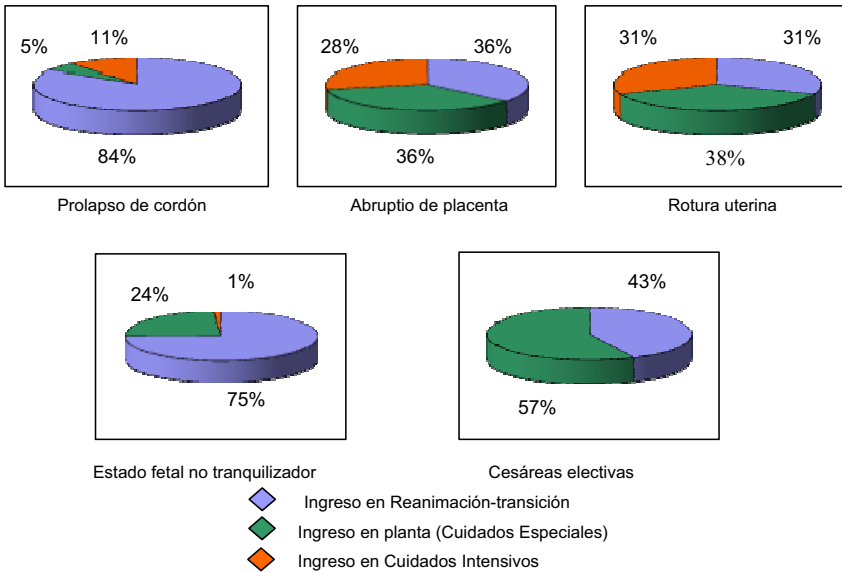
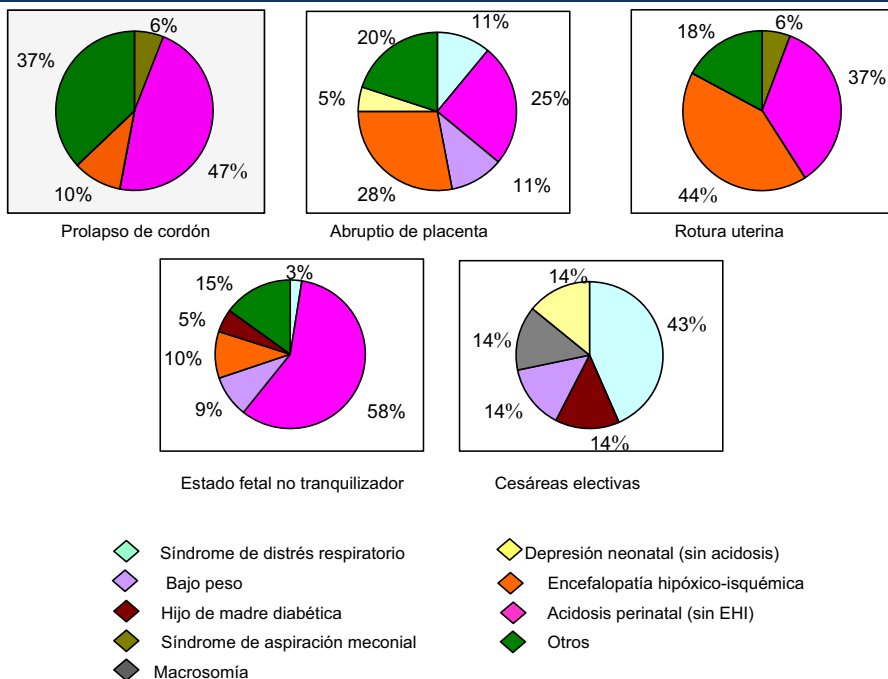


Figura 4.9. Motivos de ingreso de los recién nacidos



4.4. Morbilidad neonatal

4.4.1. Encefalopatía hipóxico-isquémica

Un total de 28 niños de todos los grupos fueron diagnosticados de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), 20 de los cuales pertenecían al grupo de eventos centinelas. En el conjunto de eventos hipóxicos centinelas la prevalencia de EHI fue del 10%, mientras que en el grupo con estado fetal no tranquilizador la prevalencia fue del 2,7%. De los 20 pacientes del grupo

de eventos centinelas que presentaron EHI, 10 pertenecen al subgrupo de desprendimiento de placenta, 7 al subgrupo de rotura uterina, 2 al subgrupo del prolapso de cordón, y 1 al de embolismo de líquido amniótico. La prevalencia de EHI en cada subgrupo se muestra en la Tabla 4.21, y el porcentaje total y la distribución de la gravedad de la EHI se muestra en la Figura 4.10.

Tabla 4.21. Encefalopatía hipóxico-isquémica

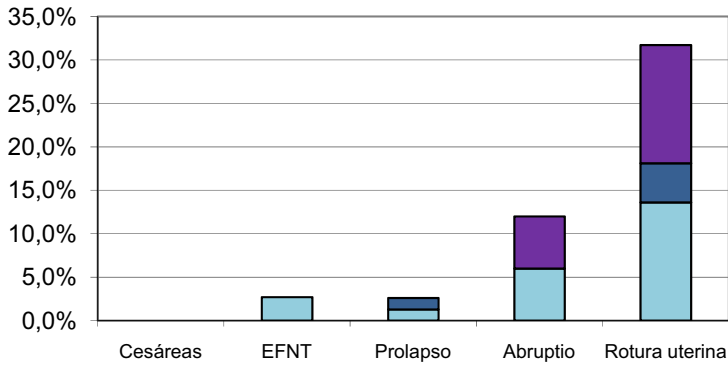
	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta # N = 85	Rotura uterina* N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100
Sin encefalopatía	75 (97,4%)	74 (88%)	15 (68,2%)	166 (89,2%)	286 (97,3%)	100 (100%)
EHI leve	1 (1,3%)	5 (6%)	3 (13,6%)	9 (4,8%)	8 (2,7%)	0
EHI moderada	1 (1,3%)	0	1 (4,5%)	3 (1,6%)	0	0
EHI grave	0	5 (6%)	3 (13,6%)	8 (4,3%)	0	0
Total con EHI	2 (2,6%)	10 (12%)	7 (31,7%)	20 (10,7%)¶¶	8 (2,7%)	0

* Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador (P < 0,05) y frente a las cesáreas electivas (P < 0,05).

Diferencia significativa frente al estado fetal no tranquilizador (P < 0,05) y frente a las cesáreas electivas (P < 0,05).

¶¶ Diferencia significativa frente al estado fetal no tranquilizador (P < 0,005) y frente a las cesáreas electivas (P < 0,002).

Figura 4.10. Gravedad de la encefalopatía



- ◆ Encefalopatía leve
- ◆ Encefalopatía moderada
- ◆ Encefalopatía grave

La rotura uterina supuso el mayor riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica: 1 de cada tres niños la presentó, y la prevalencia (32%) fue 3 veces superior a la de cualquier otro subgrupo de eventos centinelas. Los antecedentes obstétricos de los siete recién nacidos de este grupo diagnosticados de EHI se muestran en la Tabla 4.22, y los datos perinatales, en la Tabla 4.23. Como puede verse, 4 de los 7 neonatos (18% del total)

presentaron encefalopatía moderada o grave. De los 7 niños de este grupo con encefalopatía, en 6 la rotura uterina fue completa, y en el otro niño se desconoce este dato. Ningún niño con rotura incompleta tuvo encefalopatía; sin embargo, el escaso número de pacientes sobre el que se disponía de este dato específico no permitió hacer una comparación estadística adecuada.

Tabla 4.22. Antecedentes obstétricos de los RN con EHI y rotura uterina

Paciente	Grado de EHI	EG	Peso	RCTG alterado	Tipo de rotura	Extrusión fetal / placentaria	Cesárea urgente
1	Leve	41+3	3510	Sí	Completa	Sí	Sí
2	Leve	39+6	2840	No	Completa	No	Sí
3	Leve	40+3	4100	Sí	Completa	Sí	Sí
4	Moderada	37+2	2820	Sí	Completa	Sí	Sí
5	Grave	39+1	3290	Sí	Completa	Sí	Sí
6	Grave	39+5	3000	Sí	Sin datos	Sin datos	Sí
7	Grave	38+4	2840	Sí	Completa	Sí	Sí

Tabla 4.23. Datos perinatales de los RN con EHI y rotura uterina

Paciente	Grado de EHI	Sexo	Apgar 1º / 5º minuto	pH cordón arteria / vena	Reanimación avanzada	Días de ingreso
1	Leve	Femenino	1/2	6,78/6,91	Sí	5
2	Leve	Femenino	4/7	Sin datos	Sí	7
3	Leve	Masculino	2/8	6,78/6,88	Sí	10
4	Moderada	Masculino	2/4	6,77/6,81	Sí	17
5	Grave	Masculino	0/5	-/6,66	Sí	3*
6	Grave	Masculino	2/3	6,78/6,86	Sí	15
7	Grave	Femenino	3/4	6,67/6,76	Sí	18

*Falleció a los tres días de vida

Respecto al estado fetal no tranquilizador la rotura uterina conllevó un riesgo relativo (RR) de encefalopatía de 9,36 veces (IC 95%: 4,5-19,47; P < 0,0001), frente al desprendimiento de placenta supuso un RR de 2,47 (IC

95%: 1,18-5,14; P = 0,043) y frente al prolapso de cordón, un RR de 4,77 (IC 95%: 2,67-8,5; P = 0,0003) (Tabla 4.24).

Tabla 4.24. Riesgo relativo (RR) de EHI en cada grupo		
Grupo	RR (IC 95%)	P
Eventos centinelas respecto a estado fetal no tranquilizador	1,93 (1,49-2,52)	0,0005
Eventos centinelas respecto a cesáreas electivas	1,6 (1,45-1,75)	0,0002
Rotura uterina respecto a cesáreas electivas	7,66 (4,78-12,3)	< 0,0001
Rotura uterina respecto a estado fetal no tranquilizador	9,36 (4,5-19,47)	< 0,0001
Rotura uterina frente a abrupcio de placenta	2,47 (1,18-5,14)	0,043
Rotura uterina frente a prolapso	4,77 (2,67-8,5)	0,0003
Abruptio (total y parcial) frente a cesáreas electivas	2,33 (1,96-2,76)	0,0003
Abruptio (total y parcial) frente a estado fetal no tranquilizador	2,67 (1,68-4,23)	0,0018
Abruptio (sólo total) frente a estado fetal no tranquilizador	11,6 (5,3-25,1)	< 0,0001
Abruptio de placenta frente a prolapso de cordón	1,67 (1,23-2,25)	0,034
Prolapso de cordón frente a cesáreas electivas	2,3 (1,96-2,79)	0,18 (NS)
Prolapso de cordón frente a estado fetal no tranquilizador	0,96 (0,27-3,38)	1,00 (NS)
Estado fetal no tranquilizador frente a cesáreas electivas	1,3 (1,27-1,43)	0,21 (NS)

El grupo con **abruptio de placenta** fue el segundo con la prevalencia de encefalopatía más alta (12%), y el riesgo fue 2,67 veces superior a la de los nacidos con estado fetal no tranquilizador (1,68-4,23; P = 0,0018) (Tabla 4.24). Diez niños de este subgrupo presentaron

EHI y en la mitad de los casos ésta fue de grado severo. Los antecedentes obstétricos de estos 10 niños, así como del recién nacido que falleció intraparto, se muestran en la Tabla 4.25; los datos perinatales de este grupo se muestran en la Tabla 4.26.

Tabla 4.25. Antecedentes obstétricos de los RN con EHI y abrupcio de placenta

Paciente	Grado de EHI	Edad gestacional	Peso	RCTG alterado	Meconio en LA	Tipo de abrupcio	Otros síntomas de abrupcio	Cesárea urgente
1	Leve	38	3840	Bradycardia	No	Total	Dolor abdominal	Si
2	Leve	41	2890	Bradycardia	No	Total	Metrorragia	Si
3	Leve	38	2430	No	Intenso	Total	Metrorragia	Si
4	Leve	38	2280	Bradycardia	No	Total	Metrorragia	Si
5	Leve	36	2390	Si	No	Total	No	Si
6	Grave	35	2360	Bradycardia	No	Total	No	Si
7	Grave	36	2560	Bradycardia	No	Total	Dolor abdominal	Si
8	Grave	41	3400	Bradycardia	Ligero	Sin datos	Dolor abdominal	Si
9	Grave	40	3800	Bradycardia	Intenso	Sin datos	No	Si
10	Grave	38	2750	No	No	Total	No	Si
11	Muerte intraparto	38	3580	Bradycardia	No	Sin datos	Sin datos	Si

Tabla 4.26. Datos perinatales de los RN con EHI y abrupcio de placenta

Paciente	Grado de EHI	Sexo	Apgar 1º / 5º minuto	pH cordón arteria / vena	Reanimación avanzada	Días de ingreso
1	Leve	Masculino	4 / 7	6,68 / 6,82	No	10
2	Leve	Masculino	4 / 6	6,87 / -	No	5
3	Leve	Femenino	2 / 7	6,93 / 6,97	Si	7
4	Leve	Masculino	3 / 6	6,58 / 6,74	Si	7
5	Leve	Masculino	7 / 9	6,96 / 7,00	No	6
6	Grave	Masculino	0 / 0	6,78 / 7,1	Si	21
7	Grave	Femenino	0 / 0	6,55 / 6,71	Si	2*
8	Grave	Femenino	0 / 2	6,84 / 7,16	Si	2*
9	Grave	Femenino	1 / 1	6,73 / 7,15	Si	2*
10	Grave	Femenino	0 / 2	6,70 / -	Si	2*
11	Muerte intraparto	Masculino	0 / 0	6,58 / 6,65	Si	-

* Esta fue la edad de fallecimiento en estos niños.

El desprendimiento total se asoció con mayor probabilidad de encefalopatía hipóxico-isquémica y convulsiones durante el periodo neonatal (Tabla 4.27). Los niños con desprendimiento total de placenta tuvieron una prevalencia de encefalopatía hipóxico-

isquémica del 37%, muy similar a la de la rotura uterina; y presentaron un riesgo de encefalopatía 11,6 veces superior al grupo de niños con estado fetal no tranquilizador (IC 95%: 5,3-25,1) (Tablas 4.24 y 4.28).

Tabla 4.27. Morbilidad neurológica neonatal según la gravedad del desprendimiento

	Tipo de desprendimiento		P
	Parcial (N = 44)	Total (N = 19)	
Encefalopatía hipóxico-isquémica	0	8 (42%)	< 0,001
Convulsiones	0	4 (21%)	0,0065

Tabla 4.28. Comparación de la morbilidad neurológica neonatal entre la rotura uterina y en el desprendimiento total de placenta

	Rotura uterina (N = 22)	Abrupto total (N = 19)	P
Encefalopatía hipóxico-isquémica	7 (31,7%)	7 (37%)	0,75 (NS)
Convulsiones	2 (9%)	4 (21%)	0,39 (NS)

Los **prolapsos de cordón** no supusieron un riesgo incrementado de encefalopatía con respecto al estado fetal no tranquilizador, y ni siquiera se pudo establecer una diferencia estadísticamente significativa con el grupo de cesáreas electivas (Tablas 4.20 y 4.23). En el grupo de estado fetal no tranquilizador, 8 recién nacidos fueron diagnosticados de EHI leve, esto supone una prevalencia del 2,7%. Ningún niño del grupo de cesáreas electivas tuvo encefalopatía en el periodo neonatal (Tabla 4.21). El riesgo de EHI no difirió entre el grupo con estado fetal no tranquilizador y el de los niños

nacidos tras cesárea electiva (Tabla 4.24).

Uno de los tres recién nacidos con **embolismo de líquido amniótico** tuvo encefalopatía, de grado moderado. Los tres niños nacidos tras este evento centinela tuvieron acidosis umbilical significativa y dos de ellos, además, bajas puntuaciones en el test de Apgar y necesidad de reanimación avanzada. Los tres precisaron ingreso en Neonatología, el recién nacido con EHI ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (Tabla 4.29).

Tabla 4.29. Antecedentes obstétricos y perinatales de los tres RN con embolismo de líquido amniótico

Paciente	EG	Peso	RCTG alterado	Meconio en LA	Muerte materna	Modo de parto	Apgar	pH a / v	Reanimación	Grado de EHI
1	38	3430	Sí	Intenso	Sí	Cesárea urgente	5 / 9	6,87 / 6,93	Superficial	No
2	39	2880	Sí	No	No (sobrevive a PCR)	Fórceps	2 / 7	6,84 / 6,89	Avanzada	No
3	37	2740	No	Moderado	Sí	Fórceps	1 / 6	6,92 / -	Avanzada	Moderada

EG: edad gestacional; RCTG: registro cardiotocográfico; LA: líquido amniótico; a/v: arterial/venoso; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; PCR: parada cardiorrespiratoria.

Las convulsiones, una señal inequívoca de encefalopatía significativa, fueron detectadas clínicamente en 7 niños durante las primeras 48 horas, todos pertenecieron al grupo de eventos hipóxicos

centinelas, y en todos los casos tuvieron lugar en el contexto de EHI moderada o grave (Tablas 4.30, 4.32 y 4.33).

Tabla 4.30. Convulsiones en el periodo neonatal

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta # N = 85	Rotura uterina * N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100
Convulsiones	1 (1,3%)	4 (4,7%)	2 (9,1%)	7 (3,8%)	0	0

* Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador (P < 0,05) y frente a las cesáreas electivas (P < 0,05).

Diferencia significativa frente al estado fetal no tranquilizador (P < 0,05) y frente a las cesáreas electivas (P < 0,05).

4.4.2 Afectación multisistémica.

En el grupo de eventos centinelas, la prevalencia global de afectación multisistémica fue de un 8,6% (Tabla 4.31), mientras que en el grupo con estado fetal no tranquilizador fue de un 1,4% ($p=0,0002$). Al comparar entre los distintos subgrupos, fueron los niños con abrupto de placenta los más afectados, puesto que 9 de

los 10 niños con EHI mostraron algún grado de disfunción. En general, el grado de afectación multisistémica fue paralelo a la gravedad de la encefalopatía, aunque algunos pacientes con EHI grave presentaron formas leves o moderadas de afectación multisistémica (Tabla 4.32).

Tabla 4.31. Afectación multisistémica						
	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta # N = 85	Rotura uterina * N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100
Afectación multisistémica	2 (2,6%)	9 (10,7%)	4 (8,2%)	16 (8,6%)	4 (1,4%)	0

* Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$) y frente a las cesáreas electivas ($P < 0,05$).

Diferencia significativa frente al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$) y frente a las cesáreas electivas ($P < 0,05$)

Tabla 4.32. Afectación multisistémica en los RN con EHI y abrupto de placenta				
Paciente	EHI	Crisis convulsivas	Afectación multisistémica	
			Gravedad	Descripción
1	Leve	No	Leve	Bradicardia. Insuficiencia renal leve. Afectación hepática subclínica.
2	Leve	No	Leve	Insuficiencia renal leve.
3	Leve	No	Leve	Insuficiencia renal leve.
4	Leve	No	Leve-moderada	Insuficiencia cardíaca leve y transitoria. Afectación hepática leve-moderada. Alteraciones metabólicas transitorias.
5	Leve	No	-	No afectación multisistémica
6	Grave	Sí	Grave	Inestabilidad hemodinámica. Isquemia miocárdica. Alteraciones hematológicas. Insuficiencia renal moderada. Afectación hepática
7	Grave	No	Grave	Inestabilidad hemodinámica. Insuficiencia renal moderada. Afectación hepática
8	Grave	Sí	Grave	Insuficiencia cardíaca. Inestabilidad hemodinámica. Insuficiencia hepática. Coagulación intravascular diseminada. Insuficiencia renal
9	Grave	Sí	Grave	Insuficiencia respiratoria. Insuficiencia cardíaca. Insuficiencia hepática. Coagulación intravascular diseminada. Insuficiencia renal
10	Grave	Sí	Leve-moderada	Isquemia miocárdica subclínica. Insuficiencia renal leve. Afectación hepática subclínica

Los cuatro niños del grupo de rotura uterina con EHI moderada o grave tuvieron alteración multisistémica,

aunque en algunos casos, ésta fue leve o subclínica (Tabla 4.33).

Tabla 4.33. Afectación multisistémica en los RN con EHI y rotura uterina

Paciente	EHI	Crisis convulsivas	Afectación multisistémica	
			Gravedad	Descripción
1	Leve	No	-	No afectación multisistémica
2	Leve	No	-	No afectación multisistémica
3	Leve	No	-	No afectación multisistémica
4	Moderada	Si	Leve-moderada	Insuficiencia renal leve-moderada. Bradicardia transitoria
5	Grave	Si	Leve-moderada	Insuficiencia renal leve. Insuficiencia tricuspídea. Coagulopatía.
6	Grave	No	Grave	Inestabilidad hemodinámica. Insuficiencia renal. Coagulación intravascular diseminada. Afectación hepática leve-moderada. Hipomagnesemia
7	Grave	Si	Moderada	Inestabilidad hemodinámica.

De los ocho neonatos con EHI del grupo de estado fetal no tranquilizador, cuatro presentaron afectación de otros órganos o sistemas, en general insuficiencia renal

de carácter leve y autolimitado y / o manifestaciones hemodinámicas transitorias.

4.4.3. Evolución

En este apartado se incluyen los fallecidos en el periodo perinatal y neonatal o durante la infancia, y los niños

que presentaron discapacidad neurológica en el seguimiento (Tabla 4.34).

Tabla 4.34. Evolución adversa

	Eventos hipóxicos centinelas (EHC)				Controles	
	Prolapso de cordón N = 77	Abrupto de placenta # N = 85	Rotura uterina * N = 22	Total EHC N = 187	Estado fetal no tranquilizador N = 294	Cesáreas electivas N = 100
Evolución adversa (global)	0	6 (7,2%)	4 (18,2%)	10 (5,3%)	1 (0,3%)	0
Muerte perinatal o neonatal	0	5	1	6	1	0
Discapacidad neurológica	0	1	3	4	0	0

* Diferencia significativa respecto al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$) y frente a las cesáreas electivas ($P < 0,05$).
Diferencia significativa frente al estado fetal no tranquilizador ($P < 0,05$) y frente a las cesáreas electivas ($P < 0,05$).

En el grupo de niños con estado fetal no tranquilizador, sólo un niño falleció, y lo hizo en la sala de partos; los 8 niños con EHI leve evolucionaron bien y no presentaron problemas en el seguimiento. La prevalencia global de evolución adversa en este grupo es de un 0,3%, indistinguible de la del grupo de cesáreas electivas.

Diez niños del grupo de eventos hipóxicos centinelas tuvieron una evolución adversa; 6 del grupo de abrupcio de placenta y 4 del grupo de rotura uterina. El riesgo de presentar una evolución adversa fue 2,41 veces superior (1,93-3,01) en los niños con eventos centinelas, comparados con los niños con estado fetal no tranquilizador (Tabla 4.35).

Tabla 4.35. Riesgo relativo (RR) de evolución adversa

Grupo	RR (IC 95%)	P
Eventos hipóxicos centinelas respecto a estado fetal no tranquilizador	2,41 (1,93-3,01)	0,005
Eventos hipóxicos centinelas respecto a cesáreas electivas	1,56 (1,43-1,71)	0,016
Rotura uterina respecto a cesáreas electivas	6,5 (4,28-10,03)	0,0008
Rotura uterina respecto a estado fetal no tranquilizador	13,8 (7,38-25,8)	< 0,0001
Abruptio de placenta frente a cesáreas electivas	2,26 (1,92-2,67)	0,0085
Abruptio frente a estado fetal no tranquilizador	4,03 (2,81-5,78)	0,0006
Estado fetal no tranquilizador frente a cesáreas electivas	1,34 (1,26-1,42)	1,00 (NS)

Todos los niños con eventos centinelas y evolución desfavorable presentaron durante el periodo neonatal EHI moderada o grave. De los 6 niños (7,2%) con abruptio de placenta que tuvieron una evolución

desfavorable, uno falleció en la sala de partos, y 4 con EHI grave fallecieron en las primeras 48 horas de vida. Los resultados anatomopatológicos de estos niños se muestran en la Tabla 4.36.

Tabla 4.36. Anatomía patológica de los niños fallecidos con abruptio de placenta

Paciente	Grado de EHI	Edad de fallecimiento	Necropsia
7.	Grave	2 días	Encefalopatía hipóxico-isquémica ligeramente evolucionada. Lesiones focales de anoxia miocárdica en ventrículo izquierdo. Focos de necrosis tubular aguda. Hemorragias viscerales múltiples.
8.	Grave	2 días	Encefalopatía hipóxico-isquémica en diferentes estadios evolutivos. Aspiración pulmonar de líquido amniótico. Daño alveolar difuso con extensa formación de membranas hialinas. Hemorragias alveolares e intersticiales. Extensas áreas de necrosis anóxica hepática. Necrosis tubular aguda.
9.	Grave	2 días	Traqueobronquitis necrotizante inicial. Hemorragia pulmonar bilateral. Aspiración pulmonar de líquido amniótico con exudado inflamatorio agudo. Hemorragia medular renal bilateral. Edema cerebral. Microhemorragias subaracnoideas e intraventriculares. Signos de necrosis neuronal aguda en ambos núcleos dentados. Ligera gliosis difusa. Funiculitis aguda. Vasculitis umbilical.
10.	Grave	2 días	Trombosis venosa renal bilateral con extenso infarto hemorrágico. Aspiración pulmonar de líquido amniótico. Bronconeumonía inicial. Traqueobronquitis aguda superficial. Edema cerebral. Encefalopatía hipóxico-isquémica severa ligeramente evolucionada
11	Muerte intraparto	Intraparto	No malformaciones congénitas. Edema cerebral. Necrosis neuronal aguda.

El otro recién nacido con EHI grave que sobrevivió presentó a los 5 años de edad discapacidad neurológica severa (Tabla 4.37). El abruptio de placenta conllevó un

riesgo relativo de evolución adversa de 4,03 (2,81-5,78) frente al estado fetal no tranquilizador.

Tabla 4.37. Evolución de los RN con abruptio que presentaron EHI grave

Paciente	Evolución	Edad
6	Tetraparesia espástica. Retraso intelectual. Epilepsia. Microcefalia. Alteraciones conductuales	5 años
7	Muerte neonatal	2 días
8	Muerte neonatal	2 días
9	Muerte neonatal	2 días
10	Muerte neonatal	2 días

Entre los cuatro niños con rotura uterina y evolución desfavorable, uno falleció a los 3 días de vida, y los otros tres presentaron alteraciones neurológicas en el seguimiento (Tabla 4.38). La prevalencia de evolución

adversa en este grupo fue de un 18%, y supone un riesgo relativo respecto al estado fetal no tranquilizador de 13,8 (7,38-25,8; $P < 0,0001$) (Tabla 4.33).

Tabla 4.38. Evolución de los RN con rotura uterina que presentaron EHI moderada o grave

Paciente	Grado de encefalopatía	Evolución	Edad
4	Moderada	Retraso del desarrollo psicomotor	2 años
5	Grave	Muerte	3 días
6	Grave	Parálisis cerebral discinética. Retraso del desarrollo.	3 años
7	Grave	Hemiparesia izquierda. Retraso intelectual.	5 años

Los dos niños con EHI del grupo con prolapso de cordón tuvieron una evolución normal. No se dispone, por desplazamiento a otro país, del seguimiento del

recién nacido con EHI del grupo de embolismo de líquido amniótico.

4.4.4. Descripción de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica significativa (moderada y grave).

Once recién nacidos fueron diagnosticados de encefalopatía significativa: en tres casos ésta fue moderada, y en ocho, grave. Los antecedentes obstétricos y perinatales de estos pacientes se muestran en la Tabla 4.39.

Como se ha señalado previamente, todos los niños con encefalopatía significativa procedían del grupo de los eventos hipóxicos centinelas. Todos los casos se caracterizaron por presentar en el momento del nacimiento muy bajas puntuaciones de Apgar, acidosis extrema (menor de 6,90 en arteria umbilical en prácticamente todos los casos), y requerir medidas de reanimación avanzada. El ingreso de todos estos niños tuvo lugar en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

No todos los neonatos con encefalopatía moderada y grave presentaron signos de afectación multiorgánica significativa. Dos recién nacidos sólo mostraron

disfunción en otro órgano o sistema, además del SNC; en dos casos más la afectación se extendió a dos o tres órganos o sistemas, pero la presentación fue subclínica (alteraciones en las pruebas analíticas, sin repercusión en el estado clínico) (Tablas 4.32 y 4.33).

Los tres niños con encefalopatía moderada mostraron en las pruebas de neuroimagen lesiones en sustancia blanca (periventricular y/o subcortical), de intensidad leve-moderada. Se dispone de ecografía cerebral después de las primeras 24 horas de vida de cinco de los ocho niños con encefalopatía grave (los otros tres neonatos fallecieron antes de poder ser realizada). En todos ellos, la ultrasonografía mostró un patrón regional de daño preferentemente en tálamos y núcleos de la base, con o sin participación adicional de la sustancia blanca y de la corteza cerebral, un patrón de daño sugestivo de asfixia aguda total (Tabla 4.40 y Figura 4.11).

Tabla 4.39. Antecedentes obstétricos y perinatales de los RN con EHI moderada y grave

Grupo	Modo de parto	EG	Peso	Sexo	Apgar	pH a / v	RCP avanzada	EHI
Prolapso	Cesárea urgente	37	2670	Masculino	1/7	6,77/7,29	Si	Moderada
Abruptio	Cesárea urgente	35	2360	Masculino	0/0/3	6,78/7,10	Si	Grave
Abruptio	Cesárea urgente	36	2560	Femenino	0/0/4	6,55/6,71	Si	Grave
Abruptio	Cesárea urgente	41	3400	Femenino	0/1/3	6,73/7,15	Si	Grave
Abruptio	Cesárea urgente	40	3800	Femenino	0/2/4	6,84/7,16	Si	Grave
Abruptio	Cesárea urgente	38	2750	Femenino	0/2/3	6,70/-	Si	Grave
Rotura uterina	Cesárea urgente	37	2820	Masculino	2/4	6,77/6,81	Si	Moderada
Rotura uterina	Cesárea urgente	39	3290	Masculino	0/5	-/6,66	Si	Grave
Rotura uterina	Cesárea urgente	39	3000	Masculino	2/3	6,78/6,86	Si	Grave
Rotura uterina	Cesárea urgente	38	2840	Femenino	3/4	6,67/6,76	Si	Grave
Embolismo LA	Fórceps	37	2740	Femenino	1/6	6,92/-	Si	Moderada

Tabla 4.40. Estudios de neuroimagen en los RN con EHI moderada y grave

Grupo	Paciente	Grado de encefalopatía	Ecografía cerebral
Prolapso	1	Moderada	Hiperecogenicidad corticosubcortical y en sustancia blanca periventricular
Abruptio	6	Grave	Hiperecogenicidad en sustancia blanca, región corticosubcortical y núcleos de la base.
Abruptio	7	Grave	Hiperecogenicidad en sustancia blanca y tálamos
Abruptio	8	Grave	No realizada (fallecido)
Abruptio	9	Grave	No realizada (fallecido)
Abruptio	10	Grave	Homogeneización de la ecogenicidad del parénquima cerebral. Áreas hiperecogénicas corticosubcorticales. Disminución de los índices de resistencia.*
Rotura uterina	4	Moderada	Focos hiperecogénicos subcorticales
Rotura uterina	5	Grave	Hiperecogenicidad periventricular, en tálamos, y núcleos de la base.
Rotura uterina	6	Grave	Focos hiperecogénicos en tálamos.
Rotura uterina	7	Grave	Edema + hiperecogenicidad cortical y en ganglios basales
Embolismo LA	1	Moderada	Hiperecogenicidad difusa en sustancia blanca

* Sólo disponible una ecografía realizada a las 4 horas de vida

Figura 4.11. Ecografías cerebrales de los recién nacidos con eventos centinelas

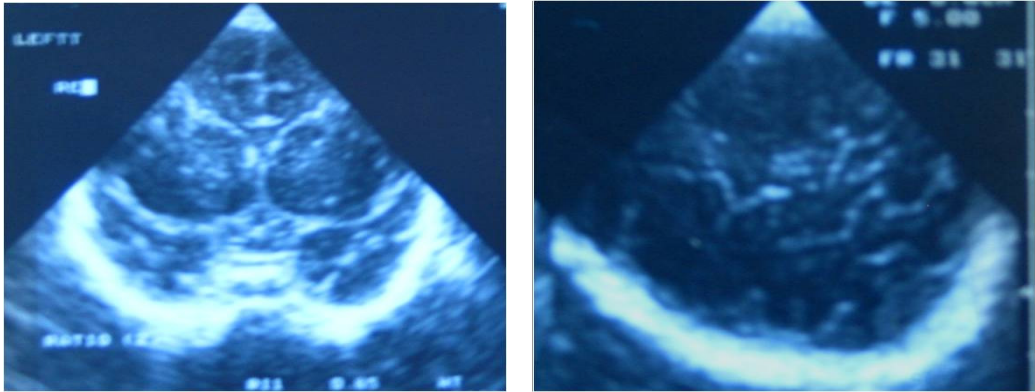


Este niño (caso número 6 del grupo de rotura uterina) nació mediante cesárea urgente por sospecha de rotura uterina, que se confirmó durante la laparotomía. Las puntuaciones de Apgar fueron 2 al minuto de vida y 3 a los 5 minutos. El pH de arteria umbilical fue 6,86 y el niño necesitó reanimación avanzada, con intubación, masaje cardiaco y administración de adrenalina. Este niño tuvo una EHI grave, permaneciendo en coma durante las primeras 8 horas de vida, aunque no tuvo crisis convulsivas. Posteriormente mejoró su estado de alerta, pero mantuvo una exploración neurológica muy alterada durante los días siguientes y tuvo muchas dificultades para iniciar la alimentación oral. Durante las primeras horas de vida necesitó soporte inotrópico para mantener unas cifras normales de tensión arterial y tuvo insuficiencia renal y hepática, con coagulación intravascular diseminada. El niño tiene actualmente 3 años de edad y sufre parálisis cerebral distónica y retraso global en el desarrollo. A los tres días de vida, la ecografía cerebral (a la izquierda, corte coronal; a la derecha, corte parasagital) mostró lesiones predominantemente en región ganglio-talámica.



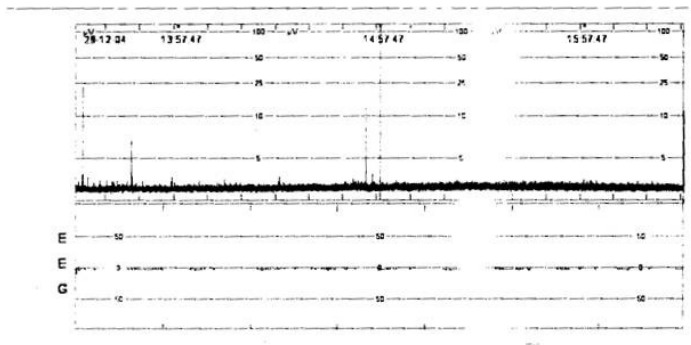
Esta niña (caso número 7 del grupo de abrupción de placenta), nació mediante cesárea urgente por bradicardia fetal mantenida. En el momento de la laparotomía se objetivó un desprendimiento total de la placenta. Al nacimiento estaba pálida, sin esfuerzo respiratorio y la frecuencia cardíaca era indetectable. Las puntuaciones de Apgar fueron 0 al primer minuto, 0 a los 5 minutos y 4 a los 10 minutos. El pH arterial fue 6,55. La niña necesitó reanimación avanzada e ingresó en Cuidados Intensivos a los 20 minutos de vida. Tuvo una EHI grave, permaneciendo en situación de estupor profundo-coma durante todo su ingreso. Presentó convulsiones que se iniciaron en las primeras 6 horas de vida y que fueron difíciles de controlar. La afectación multisistémica se caracterizó por inestabilidad hemodinámica y fallo renal y hepático. La niña falleció a las 48 horas de vida tras retirada de los cuidados intensivos. La ecografía cerebral durante el segundo día de vida (a la izquierda, corte coronal; a la derecha, corte parasagital), mostró marcada hiperecogenicidad en tálamos-núcleos de la base y sustancia blanca periventricular.

Figura 4.11. Ecografías cerebrales de los recién nacidos con eventos centinelas (cont.)



Esta niña (caso número 7 del grupo de rotura uterina) nació mediante cesárea urgente por alteraciones en el registro cardiocográfico y sospecha de rotura uterina. La rotura, que fue completa, se acompañó de extrusión fetal. La niña necesitó reanimación avanzada al nacimiento y las puntuaciones en el test de Apgar fueron 3 al minuto de vida y 4 a los 5 minutos. El pH de arteria umbilical fue 6,76. La niña ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos con una encefalopatía hipóxico-isquémica grave. Presentó estupor profundo durante el primer día de vida y convulsiones. La única manifestación multisistémica que tuvo fue inestabilidad hemodinámica transitoria. A los dos años de edad fue diagnosticada de hemiparesia izquierda. A los cinco años el test de inteligencia de Weschler para niños objetivó un cociente intelectual de 59, por debajo del límite de la normalidad, que se sitúa en 70. A las 48 horas de vida, la ecografía cerebral mostró hiperecogenicidad en los ganglios basales (izquierda). Esta paciente también tuvo daño cortical (derecha).

Figura 4.12. EEGa en los niños con eventos centinelas



Esta niña (caso número 10 del grupo de abrupcio de placenta) nació a las 38 semanas de edad gestacional mediante cesárea urgente por abrupcio total de placenta. Las puntuaciones en el test de Apgar fueron 0, 2 y 3 al minuto, 5 minutos y 10 minutos de vida. El pH de arteria umbilical fue de 6,70 y la niña necesitó intubación, masaje cardiaco, tres dosis de adrenalina y expansores de volumen. La niña se mantuvo en coma hasta su fallecimiento a las 42 horas de vida. Tuvo crisis sutiles durante las primeras horas de vida, que precisaron tratamiento farmacológico con fenobarbital y midazolam. La afectación multisistémica no fue muy significativa y se caracterizó por aumento en las enzimas hepáticas y cardiacas y signos de insuficiencia renal leve. A las 36 horas de vida, el registro EEG por amplitud mostraba un trazado isoelectrico.

A continuación se muestran los resultados de los estudios neurofisiológicos y de las determinaciones de los marcadores bioquímicos en líquido cefalorraquídeo

realizados en los pacientes con encefalopatía (Tabla 4.41; Figura 4.12).

Tabla 4.41. Estudios neurofisiológicos y marcadores bioquímicos en los RN con EHI moderada y grave				
Grupo	Paciente	Grado de EHI	EEG / EEGa	Enolasa en LCR
Prolapso	1	Moderada	Levemente hipovoltado	No realizada
Abruptio	6	Grave	Brote-supresión	No realizada
Abruptio	7	Grave	Brote-supresión	280 (18 horas) 149 (40 horas)
Abruptio	8	Grave	Trazado plano	No realizada
Abruptio	9	Grave	Brote-supresión	No realizada
Abruptio	10	Grave	Severamente hipovoltado + estado convulsivo	501,6
Rotura uterina	4	Moderada	Moderadamente hipovoltado + crisis	No realizada
Rotura uterina	5	Grave	Severamente hipovoltado + crisis	740
Rotura uterina	6	Grave	Hipovoltado	17,8
Rotura uterina	7	Grave	Brote-supresión	No realizada
Embolismo LA	1	Moderada	Trazado lento	No realizada

Cinco de los ocho recién nacidos con EHI grave fallecieron en el periodo neonatal; y los tres supervivientes mostraron alteraciones neurológicas severas en el seguimiento (parálisis cerebral y

discapacidad intelectual, además de otras alteraciones menores en la exploración neurológica) (Tablas 4.37 y 4.38).



DISCUSIÓN



5. DISCUSIÓN

Existe muy poca información acerca de la morbilidad neurológica neonatal de los recién nacidos que han experimentado un evento hipóxico centinela en el momento del parto. Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio que examina la morbilidad perinatal y neurológica neonatal en estos recién nacidos y la compara con la asociada a otra situación de riesgo de asfixia perinatal, el estado fetal no tranquilizador (EFNT), así como con una situación en la que el riesgo de asfixia intraparto es virtualmente inexistente, como ocurre en las cesáreas electivas sin trabajo de parto. Nuestros resultados indican que los eventos centinelas asocian una considerable morbilidad en el recién nacido, no sólo perinatal, sino también en el periodo neonatal y durante la infancia. Considerados como grupo, los niños nacidos tras eventos centinelas tuvieron un riesgo entre 1,5 y 3 veces mayor que los grupos controles de presentar acidosis perinatal, bajas puntuaciones en el test de Apgar y necesitar reanimación avanzada en el momento del nacimiento. Aún más importante, el riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica y de posterior discapacidad neurológica fue dos veces superior en los niños con eventos centinelas que en los niños con estado fetal no tranquilizador.

5.1. Diseño del estudio

El diseño elegido fue un estudio de cohortes dobles y controles externos, ya que éste era capaz de abordar el doble propósito del estudio: por un lado un propósito *descriptivo*, es decir, examinar la prevalencia de morbilidad perinatal y neurológica neonatal asociada a ciertas condiciones fetales englobadas bajo el epígrafe de eventos centinelas, y por otro un propósito *analítico*, al querer analizar asociaciones existentes entre los factores de riesgo (eventos centinelas) y los desenlaces. En este tipo de estudios existen dos o tres cohortes de individuos que se diferencian por su distinto grado de exposición a un factor de riesgo dado; y un control

externo procedente de la población general a la que pertenecen las propias cohortes de estudio. Debido a que queríamos dilucidar la morbilidad asociada a los eventos centinelas, elegimos como cohorte control una población de neonatos expuestos a otra situación considerada tradicionalmente de riesgo de asfixia perinatal: el estado fetal no tranquilizador (EFNT). Como se comentó en la introducción, este término fue elegido en 1999 por el Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral, en sustitución del término *sufrimiento fetal*, para definir aquellas situaciones en las que estaban presentes signos no específicos de hipoxia intraparto (principalmente trazados cardiotocográficos alterados, con o sin acidemia fetal).² Así mismo, se dispuso de un tercera cohorte (control externo) sin exposición a ningún factor de riesgo de asfixia perinatal: el grupo de cesáreas electivas sin trabajo de parto. Este diseño de cohortes retrospectivas es un abordaje adecuado para examinar condiciones de baja prevalencia, y es además la forma más eficiente de correlacionar en el tiempo situaciones de riesgo poco frecuentes con sus desenlaces. La adición de un control externo procedente de la misma población que las cohortes de estudio refuerza el valor de las asociaciones halladas y disminuye el sesgo de muestreo inherente a este tipo de estudios. Este sesgo de muestreo en nuestro caso es de por sí pequeño, puesto que los grupos que componen las dos cohortes de estudio no son muestras representativas de una población determinada, elegidas aleatoriamente, sino que constituyen en sí mismos poblaciones completas (todos los pacientes identificados y que cumplieron los criterios de inclusión fueron estudiados). Una consideración que debe hacerse en relación con el proceso de inclusión de los pacientes es que éstos fueron identificados a través del Servicio de Codificación del Hospital; y en estas circunstancias no podemos excluir la posibilidad de que algún paciente no haya sido correctamente clasificado, lo que puede haber resultado en una subestimación de la población de estudio. Sin embargo, suponiendo que

éste hubiera sido el caso, el sesgo generado por la pérdida de pacientes no sería direccional y no debería modificar los resultados.

El problema principal de los estudios de cohortes retrospectivas o históricas es que los datos disponibles pueden no ser suficientes o no de la calidad adecuada para responder a las preguntas propuestas. En nuestro caso, esto se reflejó en la ausencia de información relativa a algunas de las condiciones obstétricas evaluadas; por ejemplo, no en todos los casos se señaló el tipo de rotura uterina o el tipo de desprendimiento placentario, o el tiempo transcurrido entre el prolapso y el nacimiento, por lo que la posible relación de estos factores con el estado perinatal y neonatal no pudo ser analizada. Así mismo, la descripción del tipo de alteración en el registro cardiotocográfico en los niños con estado fetal no tranquilizador en muchas ocasiones no fue detallado. Sin embargo, todos los datos perinatales y neonatales, objetivo principal de este trabajo, estaban recogidos de forma completa. En más del 95% de los recién nacidos se realizó medición del pH de cordón umbilical y en todas las historias clínicas estaban registradas las puntuaciones en el test de Apgar y las medidas de reanimación adoptadas. La información procedente de las historias clínicas de los niños que ingresaron y especialmente de los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica fue lo suficientemente extensa y detallada como para poder hacer una clasificación apropiada del nivel de gravedad tanto neurológica como multisistémica. De hecho, más de la mitad de los recién nacidos con encefalopatía moderada o grave fueron evaluados por un mismo examinador y siguiendo la misma aproximación sistemática. Todos los niños que sobrevivieron al periodo neonatal, excepto uno que se trasladó a vivir a otro país, fueron seguidos por el Servicio de Neuropediatría de nuestro hospital hasta una edad mínima de dos años, lo que permitió hacer una adecuada valoración de las principales secuelas neurológicas de los pacientes.

Por otra parte, otro de los problemas que se atribuyen a los estudios de cohortes es que el tiempo transcurrido entre la exposición al factor de riesgo y la aparición de la enfermedad puede ser largo, lo que motiva pérdidas en el seguimiento. De nuevo, debido a las características de la morbilidad que queríamos

estudiar, este problema es prácticamente inexistente en este estudio. La exposición al factor de riesgo (asfixia intraparto) y el desenlace (morbilidad perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica) son por definición inmediatos en el tiempo, lo que nos permitió disponer de los resultados de todos los recién nacidos estudiados. En el caso del seguimiento neurológico, es cierto que éste se prolonga en el tiempo y por tanto en este caso sí existe el riesgo de pérdida de información. Sin embargo, debido a que sólo los niños que presentan encefalopatía neonatal necesitan ser posteriormente evaluados, la pérdida de pacientes es rara, dada la preocupación natural de médicos y progenitores. De hecho, como se ha mencionado anteriormente, sólo uno de nuestros pacientes con encefalopatía no pudo ser evaluado después del periodo neonatal, por trasladarse la familia a vivir a otro país.

Por todo lo anterior, nosotros consideramos el diseño de este estudio como uno de sus puntos fuertes, y especialmente si tenemos en cuenta que hasta ahora no había sido utilizado para examinar la morbilidad derivada de estas situaciones de riesgo de asfixia perinatal. De hecho, todos los estudios realizados sobre la morbimortalidad asociada con los eventos centinelas se centran, por un lado, en la morbilidad perinatal inmediata, y por otro son únicamente descriptivos, en cuanto que ofrecen las tasas de morbilidad relativas a un evento centinela concreto, o en el mejor de los casos, comparan estas cifras con las de la población general de recién nacidos. Al ser los eventos centinelas una situación de riesgo de asfixia intraparto, comparar las cifras de morbilidad asociadas a ellos con las de la población general de bajo riesgo tiene un valor limitado y ofrece una escasa información sobre el riesgo real y relativo que acarrearán estos accidentes obstétricos, frente a otras situaciones no óptimas.

5.2. Prevalencia de los eventos centinelas

Aunque el objetivo de nuestro estudio fue examinar la morbilidad perinatal y neonatal asociada a los eventos centinelas, al identificar en una primera fase del estudio cada uno de los eventos centinelas acaecidos durante el periodo de tiempo examinado, pudimos establecer su

prevalencia en nuestro medio, un hospital terciario universitario. El desprendimiento prematuro de la placenta y el prolapso de cordón son los eventos centinelas más frecuentes. La prevalencia de los eventos centinelas como grupo y su relevancia colectiva en la morbilidad neonatal es desconocida. Ello es debido a que esta categoría de trastornos fue definida por primera vez en 1999 y son excepcionales los estudios que se han referido a ella de forma explícita. En nuestro hospital, que atiende a una media de 33 partos diarios, se produjo un evento hipóxico centinela cada 6 días. Esto convierte a los eventos centinelas en un problema de considerable magnitud, y es sorprendente que hayan recibido hasta ahora tan escasa atención por parte tanto de obstetras como de neonatólogos.

Rotura uterina. Esta condición, que pone en peligro la vida tanto de la madre como del feto, tiene una prevalencia considerable en los países subdesarrollados (alrededor del 1%),⁶¹ no así en nuestro entorno socioeconómico, donde la prevalencia es de 1/1.000-1/2.000 partos.^{62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69} En nuestro análisis retrospectivo de 72.277 partos, la prevalencia de rotura uterina fue de 0,05% (1 por cada 1.953 partos), incidencia similar a la referida en otros hospitales universitarios de países occidentales.^{62, 64, 65, 66, 67, 68, 69}

Abrupto de placenta. Este es uno de los eventos centinelas mejor conocidos, y aunque no es frecuente, su incidencia parece haber aumentado en las últimas décadas. En este aumento se ha implicado no sólo su mejor diagnóstico, gracias al uso de los ultrasonidos, sino también el aumento del consumo de tabaco y de sustancias de abuso, especialmente cocaína.^{78, 79, 279} La prevalencia de abrupto de placenta en los seis años de estudio fue de un 0,29% (1 caso por cada 338 partos). Esta cifra es similar a las referidas en la literatura, que son muy variables y oscilan entre el 0,1 y el 1,0%.^{80, 81, 86, 87, 88}

Prolapso de cordón. La incidencia de este episodio centinela descendió a lo largo del siglo pasado, desde una tasa aproximada de 6/1.000 partos en 1932, hasta una tasa de 2/1.000 partos en 1995.^{89, 90} En los primeros años del siglo XXI la incidencia máxima referida es de 1/265 partos,⁹⁴ y la mínima de 1/2.382 partos.⁹² En nuestro hospital, la prevalencia de prolapso de cordón

sintomático fue de 0,19% (1 por cada 511 partos), cifra similar a la referida en los últimos estudios.^{92, 94}

Embolismo de líquido amniótico. Es el evento centinela más infrecuente, y el que asocia un mayor riesgo de muerte materna. Las tres gestantes incluidas en el estudio precisaron maniobras de reanimación cardiopulmonar, la extracción urgente del feto, y dos no sobrevivieron al parto. En el cuarto caso, no incluido en el análisis por ocurrir tras el nacimiento, también se produjo el fallecimiento de la madre. El embolismo de líquido amniótico es responsable del 10% de las muertes maternas en los países occidentales, aunque la tasa de mortalidad materna asociada a este evento no es uniforme y depende de la población estudiada.^{96, 98} La prevalencia referida varía ampliamente: entre 1 por cada 6.000 y uno por cada 80.000 partos.^{96, 97} En el análisis más reciente disponible, realizado en EEUU sobre tres millones de partos (1999-2003) la incidencia fue de 7,7 por 100.000 partos, muy similar a la de nuestro estudio (6,9 /100.000 partos).⁹⁸

5. 3. Antecedentes maternos en los eventos centinelas

Nuestro estudio corroboró que el antecedente de cesárea anterior es un importante factor de riesgo de rotura uterina.^{71, 72, 76, 280} Se ha estimado que esta complicación acontece en 4,5-7 de cada 1.000 mujeres gestantes que se han sometido a una cesárea previa, y por lo general más de un 70% de las roturas uterinas tienen este antecedente.⁶⁶ En nuestro estudio, un 59% de las roturas tuvieron lugar en gestantes con cesárea previa; una prevalencia inferior a la referida en otros trabajos. La rotura uterina en un útero sin cicatriz es un acontecimiento infrecuente (1:17.000-1:20.000 partos), y se ha asociado a trauma abdominal, anomalías uterinas, inducción del parto, utilización de oxitocina o prostaglandinas, presentaciones fetales anómalas, distocia durante el segundo estadio del parto, y gran multiparidad.⁶⁸ La edad materna superior a 30 años también ha sido asociada a un incremento del riesgo de rotura uterina.⁷⁵ Entre las 9 gestantes sin cesárea previa de nuestro estudio, 8 eran mayores de 30 años, 2 tenían anomalías uterinas y en tres de ellas, la rotura se asoció con distocia en el segundo estadio del parto. Estos

factores pueden haber contribuido a la rotura uterina en las madres de nuestro estudio que no tenían el antecedente de cesárea anterior.

Entre los factores de riesgo para el desprendimiento prematuro de la placenta, el evento centinela más frecuente, destacan el consumo de tabaco y de cocaína,^{78, 79, 279} así como la edad materna avanzada, la multiparidad, las gestaciones múltiples, los desórdenes hipertensivos y los factores protrombóticos, especialmente los valores de homocisteína elevados.^{79, 80, 81, 82} En nuestro estudio, no encontramos una mayor frecuencia de edad materna avanzada, hipertensión, multiparidad o gestaciones múltiples entre las madres con abrupto de placenta comparadas con las de los otros grupos. Aunque el consumo de tabaco fue bajo en todos los grupos y ninguna madre refirió consumo de drogas, estos datos hay que interpretarlos con prudencia, puesto que en ausencia de una entrevista dirigida o una búsqueda específica de signos indicadores, la declaración espontánea de consumo de drogas, tabaco o alcohol es muy baja, y por tanto el verdadero alcance de este problema puede estar subestimado. El desprendimiento prematuro de la placenta durante la gestación puede ser la primera manifestación de un estado protrombótico materno.²⁸¹ Prácticamente ninguna de nuestras madres estaba diagnosticada de trombofilia, pero el despistaje de factores protrombóticos no se hace de rutina en nuestro medio, por lo que no es posible extraer conclusiones de estos resultados.

Los factores obstétricos relacionados con la aparición de embolismo de líquido amniótico han sido la edad materna avanzada, la patología placentaria, el nacimiento por cesárea y el uso de fórceps.⁹⁸ Aunque no es factible investigar factores de riesgo con sólo tres casos en nuestra población, es de destacar que en tres de los cuatro casos ocurridos el embolismo fue precedido u ocurrió en el transcurso de la extracción fetal mediante fórceps.

El diagnóstico clínico de corioamnionitis fue inferior al 5% en cada uno de los eventos centinelas. Sin embargo, en el grupo de estado fetal no tranquilizador aconteció en el 9,1% de los partos ($P < 0,001$). En este grupo la taquicardia fetal había sido excluida de las alteraciones del registro cardiotocográfico precisamente

por su asociación con la corioamnionitis y con otras causas de fiebre materna. Sin embargo, es posible que otras alteraciones del registro cardiotocográfico distintas de la taquicardia puedan ser una manifestación de corioamnionitis. En ningún paciente del grupo de cesáreas electivas se hizo el diagnóstico de corioamnionitis.

5.4. Características de los recién nacidos con eventos centinelas

El predominio de varones en todos los grupos de estudio, pero particularmente en el subgrupo de rotura uterina (75%) y en el grupo con estado fetal no tranquilizador (60%) fue un hallazgo no esperado y es difícil de interpretar.

Existen pocos trabajos que evalúen el efecto del sexo fetal en el curso del embarazo y del parto, y en la tasa de complicaciones perinatales. Un estudio epidemiológico realizado en California que comprendía los nacidos en la década de 1991-2000 reveló un discreto predominio de varones (55% frente a 45%; $P < 0,01$) entre los neonatos con diagnóstico de "asfisia intraparto".¹⁴ Un estudio reciente sobre 109.000 gestaciones únicas encontró que el sexo fetal masculino se asociaba con un riesgo incrementado de prolapso de cordón, nudos de cordón verdaderos, estado fetal no tranquilizador, nacimiento por cesárea y menores puntuaciones en el test de Apgar a los cinco minutos de vida.^{94, 282} En nuestra población, el porcentaje de varones en el grupo de prolapso de cordón fue del 57%, y en el grupo de estado fetal no tranquilizador los niños constituyeron el 60% del total de neonatos, ambas cifras significativamente superiores a las de la población general de recién nacidos. Los fetos masculinos parecen tener un riesgo incrementado de ser diagnosticados de estado fetal no tranquilizador.²⁸³ Se ha observado que los fetos masculinos muestran distintos patrones en la frecuencia cardíaca durante el parto; específicamente, experimentan mayores periodos de bradicardia, aunque la repercusión de este hallazgo sobre el resultado perinatal no está clara.^{25, 34} El predominio de varones en los eventos centinela ha sido también recientemente referida en una población de

neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica y antecedente de evento centinela.²⁸⁴ En este estudio, el 56% de los neonatos con EHI tras un evento hipóxico centinela fueron varones, frente al 49% de los controles, una población de bajo riesgo.

En comparación con cualquier otro tipo de evento centinela, el subgrupo de niños con abrupto de placenta presentó un menor peso al nacimiento. La relación del desprendimiento prematuro de la placenta con el bajo peso al nacimiento, así como con la prematuridad está bien establecida. En el mayor estudio epidemiológico realizado hasta el momento, el porcentaje de casos de desprendimientos placentarios que tuvieron lugar en prematuros fue del 51%.⁸⁰ En la población total de abrupto acaecida en nuestro hospital entre 2000 y 2005, un 32% de los casos ocurrieron en gestaciones pretérmino. Aunque nuestro estudio no fue diseñado para examinar la relación entre el peso al nacimiento y este evento centinela, es de destacar que los recién nacidos incluidos (≥ 35 semanas) tuvieron un peso medio significativamente menor que el resto de los grupos ($P < 0,001$), y un mayor porcentaje de niños que en otros subgrupos tuvieron restricción del crecimiento intrauterino.

La causa del desprendimiento de placenta es controvertida, y aunque se manifiesta como un accidente agudo, su origen reside más probablemente en estadios precoces de la gestación. Los exámenes anatomopatológicos sugieren que el abrupto está asociado con una vascularización placentaria anormal, trombosis y con perfusión placentaria disminuida.⁸⁵ En años recientes se está empezando a relacionar la presencia de factores protrombóticos en la madre con la aparición de desprendimiento placentario. Se han encontrado niveles de homocisteína elevados en mujeres con abrupto de placenta respecto a la población general,^{81, 285} y otros factores protrombóticos están en estudio. Los fetos con restricción del crecimiento intrauterino tienen casi 10 veces más probabilidades de presentar un desprendimiento de la placenta antes del nacimiento.⁸⁰ El riesgo de recurrencia de este acontecimiento centinela en embarazos siguientes es de un 10-15% (10-30 veces superior al riesgo en un embarazo sin este antecedente).⁷⁷ El menor peso y la mayor prevalencia de bajo peso al

nacimiento en nuestra población de recién nacidos con abrupto de placenta es acorde a lo comentado.

El grupo con prolapso de cordón no difirió en ningún factor de riesgo materno y tampoco en las características de los recién nacidos, excepto en el porcentaje de presentaciones no cefálicas. Se han señalado como factores de riesgo de este problema la presentación no cefálica,^{93, 94} el peso al nacimiento inferior a 2500 g (30-50%)^{94, 95} y la prematuridad.^{89, 94, 95} El 11% de nuestros pacientes con prolapso de cordón se encontraban en presentación no cefálica, comparado con el 50% referido en la literatura (que incluye también recién nacidos pretérmino). Probablemente la universalización de la cesárea electiva en las presentaciones no cefálicas haya contribuido a la disminución de la prevalencia de prolapso de cordón referida en los últimos años y confirmada por nuestros datos.^{90, 286} Otro factor predisponente referido es la gestación múltiple (6-10%),^{93, 94} aunque parece que en estos casos el exceso de riesgo queda confinado al segundo gemelo, debido sobre todo al mayor porcentaje de presentaciones anómalas que tienen lugar en éste.⁹⁴

5. 5. Morbilidad perinatal

5.5.1. Eventos centinelas

Nuestro estudio difiere de los escasos estudios previos que han examinado la morbilidad perinatal asociada a eventos centinelas, en que la morbilidad no se aborda desde un punto exclusivamente descriptivo, sino al compararla con una población con riesgo de asfisia (estado fetal no tranquilizador) y con un grupo de bajo riesgo (cesárea electiva), lo que permite, además de caracterizar la morbilidad, analizar el riesgo de ésta asociada a los eventos centinelas.

Los eventos hipóxicos centinelas asociaron una alta morbilidad perinatal, que se reflejó en: a) una alta incidencia de bajas puntuaciones en el test de Apgar, b) un elevado porcentaje de recién nacidos con acidosis umbilical, c) una alta tasa de reanimación cardiopulmonar avanzada, y d) un alto número de ingresos. Este grupo difirió en cada uno de los indicadores de morbilidad perinatal del grupo de neonatos con el antecedente de estado fetal no tranquilizador, y también, como era de esperar, del

grupo control sin riesgo de asfixia perinatal (cesáreas electivas).

Rotura uterina. La morbilidad perinatal asociada a la rotura uterina ha sido examinada en numerosas ocasiones en publicaciones obstétricas.^{62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69} Un porcentaje significativo de los neonatos que nacen tras sufrir la madre una rotura uterina, presentan acidosis, bajas puntuaciones en el test de Apgar y necesidad de reanimación avanzada. En las series publicadas, la frecuencia de acidosis marcada (pH < 7,00) en la gasometría de cordón, oscila entre el 23,5% y el 42,5%;^{62, 64, 65} mientras que una puntuación de Apgar inferior a 7 a los 5 minutos de vida, está presente hasta en un 40% de los recién nacidos.⁶² Nuestros pacientes con antecedente de rotura uterina presentaron una prevalencia de acidosis, baja puntuación de Apgar y necesidad de reanimación e ingreso en cuidados intensivos similar a la referida en los estudios

descriptivos mencionados (Tabla 5.1). Así, una puntuación de Apgar a los 5 minutos inferior a 7, y un pH de arteria umbilical inferior a 6,9 estuvieron presentes en el 36, y el 40% de los recién nacidos, respectivamente.

La mortalidad perinatal referida en la literatura para la rotura uterina varía entre el 2 y el 20%. En nuestro grupo no hubo muertes perinatales, pero un neonato falleció a los tres días de vida, lo que supone una mortalidad neonatal precoz del 13,6%.

Al comparar la morbilidad perinatal entre los diferentes eventos hipóxicos centinelas, la rotura uterina fue el que asoció una mayor morbilidad perinatal. El pH y las puntuaciones de Apgar fueron las más bajas de todos los grupos, uno de cada dos niños necesitó reanimación avanzada y tres de cada cuatro ingresaron en Neonatología.

Tabla 5.1. Morbilidad perinatal asociada a la rotura uterina

Estudio, año (Nº referencia)	Población	Criterios de exclusión	Nº de casos	Prevalencia	Mortalidad perinatal	pH < 7,00, %	Apgar 5 minutos ≤ 7, %	RCP avanzada	% de ingreso en UCIN
Leung, 1993 (62)	159.456 partos	No especificados	99	0,06% (1 / 1.610)	6%	42,5%	40%	No datos	No datos
Yap, 2000 (64)	38.027 partos	No especificados	19	0,06% (1 / 2.001)	10,5%	23,5%	28,0%	53%	47,5%
Bujold, 2002 (65)	48.470 partos	No especificados	23	0,047% (1 / 2.107)	4,5%	39%	No datos	No datos	No datos
Kieser, 2002 (66)	114.933 partos	No especificados	39	0,033% (1 / 2.947)	2,6%	No datos	20,5%	No datos	28,2%
Ofir, 2003 (67)	117.685 partos	Roturas incompletas	42	0,035% (1 / 2.802)	19%	No datos	10,3%§	No datos	No datos
Ofir, 2004 (68)	No datos	No especificados	53	-	22,7%	No datos	17%§	No datos	No datos
Petersson 2007 (69)	24.181 partos	No especificados	22	0,09% (1 / 1.099)	0%	No datos	45%§	No datos	50%
Estudio actual, 2008	72.277 partos	Sí ‡	37*	0,05% (1 / 1.953)	0%**	56%	36,5%	50%	23%

‡ Criterios de exclusión: menores de 35 semanas, anomalías congénitas, muertes anteparto, infecciones congénitas

* Incluidos para estudio: 22 recién nacidos

** 13,6% si se considera la mortalidad en el periodo neonatal

§ Test de Apgar menor de 7 a los cinco minutos

El **desprendimiento prematuro de placenta** fue el siguiente evento centinela más grave, y dio lugar a un elevado porcentaje de niños con bajas puntuaciones en el test de Apgar, acidosis perinatal, necesidad de reanimación avanzada e ingreso en Neonatología. En cada uno de los indicadores tradicionales de afectación perinatal (pH umbilical, puntuación de Apgar, necesidad de reanimación avanzada), este grupo mostró una morbilidad significativamente menor que la del grupo de rotura uterina, pero más alta que el grupo con estado fetal no tranquilizador, y también, como era de esperar, que la del grupo sin riesgo de asfixia perinatal (cesáreas electivas). La morbilidad asociada al abrupcio de placenta fue comparativamente menor que la asociada a la rotura uterina cuando se comparó el grupo de desprendimiento en su conjunto. Sin embargo, el subgrupo de niños nacidos tras desprendimiento total de placenta mostró unas cifras de morbilidad perinatal indistinguibles de las del grupo de niños con rotura uterina. Esto delimita dos grandes grupos de riesgo de morbilidad perinatal: la rotura uterina y el abrupcio total de placenta, que deben ser considerados de forma

diferente al resto de eventos centinelas (incluyendo el desprendimiento de placenta parcial) tanto en su manejo obstétrico como pediátrico, e incluso en sus posibles consecuencias legales. Hasta donde sabemos, ningún trabajo previo ha examinado los indicadores de morbilidad perinatal asociados al desprendimiento de placenta (acidosis, puntuaciones de Apgar, reanimación, ingresos), por lo que no es posible establecer comparaciones. Nuestro estudio es el primero en mostrar la elevada incidencia de morbilidad perinatal que tiene lugar tras este evento centinela en el recién nacido a término (Tabla 5.2). En cuanto a la mortalidad perinatal o neonatal precoz asociada a esta complicación, en nuestra población de 85 neonatos con este antecedente, uno falleció intraparto y cuatro más en las primeras 48 horas de vida, lo que supone una tasa de mortalidad perinatal y neonatal precoz de 5,8%. Esta cifra se encuentra dentro del rango de mortalidad referido en la mayoría de estudios previos,^{81, 86, 87, 88} aunque la variabilidad de los criterios de inclusión hace difícil la comparación adecuada de las cifras.

Tabla 5.2. Morbimortalidad perinatal asociada al abruptio de placenta

Estudio, año (n° referencia)	Población	Criterios de exclusión	Número de casos	Prevalencia	Mortalidad perinatal	pH AU < 7, %	Apgar 5 minutos ≤ 7, %	RCP avanzada	% de ingreso en UCIN
Naeye, 1977 (85)	53.518 partos	No referido	No referido	-	3,96/1000	No referido	No referido	No referido	No referido
Ananth, 1999 (86)	53.371 partos	Placenta previa Historias incompletas	530	1%	1,6%	No referido	No referido	No referido	No referido
Ananth, 2001 (80)	7.508.655 partos	Gestaciones múltiples	46.731	0,62%	12%*	No referido	No referido	No referido	No referido
Sheiner, 2003 (82)	72.995 partos a término	Gestaciones pretérmino	219	0,3%	OR 30**	No referido	No referido	No referido	No referido
Saihu, 2005 (87)	15.488.076 Partos	No referido	93.968	0,62%	Intraparto: 8,3% Neonatales: 4,2%	No referido	No referido	No referido	No referido
Pitaphrom, 2006 (88)	111.375 partos	Gestaciones múltiples	103	0,092%	16,5%	No referido	No referido	No referido	No referido
Budde, 2007 (81)	No referido	No referido	No referido	1%	13%	No referido	No referido	No referido	No referido
Estudio actual, 2008	57.835 partos	Si ‡	171‡‡	0,29%	Intraparto: 1,2% Neonatales:	23,7%	23%	15%	11,7%

* Mortalidad global, que comprende las muertes anteparto después de la semana 20, las muertes intraparto, y las muertes neonatales (hasta los 28 días de vida)

** Odds Ratio frente a los partos en los que no hubo desprendimiento placentario

‡ Criterios de exclusión: menores de 35 semanas, muertes anteparto, malformaciones y/o infecciones congénitas

‡‡ De los 171 casos, fueron incluidos en el análisis 85 recién nacidos

¶¶ Refieren un 16,5% de "asfíxia severa" al nacimiento

El **prolapso de cordón** umbilical fue el segundo evento hipóxico centinela más frecuente, pero el que conllevó menor morbilidad perinatal. Los indicadores de morbilidad perinatal en este subgrupo no difirieron de los del grupo con estado fetal no tranquilizador. Los trabajos que han examinado la morbilidad perinatal asociada al prolapso de cordón son limitados, y no especifican el porcentaje de recién nacidos que fueron prematuros, por lo cual, nuestros resultados son difícilmente comparables. Un 23,5 % de nuestros pacientes tuvo un pH en arteria umbilical inferior a 7,10, similar a la

frecuencia de acidosis de un 16% referida en el único trabajo que examina este dato.⁸⁹ El número de niños con bajas puntuaciones en el test de Apgar a los cinco minutos de vida, fue en nuestro estudio del 9,1%, una frecuencia similar a la referida en los estudios publicados, en los que oscila entre el 6 y el 16% (Tabla 5.3).^{92,94} En este subgrupo de eventos hipóxicos centinelas no tuvimos muertes intraparto ni en el periodo neonatal, lo que concuerda con el descenso en la mortalidad perinatal asociada al prolapso de cordón observado en las últimas décadas.^{92, 93, 94}

Tabla 5.3. Morbimortalidad perinatal asociada al prolapso de cordón

Estudio, año (N°cita)	Población	Criterios de exclusión	N° de casos	Prevalencia	Mortalidad perinatal	pH AU < 7, %	Apgar 5' ≤ 7, %	RCP avanzada	% de ingreso en UCIN
Murphy 1995 (89)	56.283 partos	No referidos	132	1/426 0,23%	Intraparto: 4,5% Neonatales 4,8%	16% (pH < 7,1)	7%	No referido	30%
Roberts, 1997 (95)	19.996 partos	Extra-hospitalarios	70	1/285 0,35%	No referido	No referido	No referido	No referido	No referido
Uygur, 2002 (93)	32.457 partos	No	77	1/421 0,23%	3,9%	No referido	No referido	No referido	No referido
Qureshi, 2004 (92)	15.273 partos	No referidos	19	1/2382 0,12%	0	No referido	15,8%	No referido	10,5%
Kahana, 2004 (94)	121.227 partos	No referidos	456	1/265 0,4%	8,3%	No referido	6,6% (< 7)	No referido	No referido
Dilbaz, 2006 (91)	16.874 partos	Malf. congénitas	80	1 /210 0,47%	1,25% (neonatal)	No referido	6,3% (< 7)	No referido	7,5%
Estudio actual, 2008	57.835	Sí *	113**	1/511 0,19%	0	23,5%	9,1%	9,1%	2,6%

* Criterios de exclusión: menores de 35 semanas, anomalías congénitas, muertes anteparto, infecciones congénitas

** 113 fueron los pacientes que cumplieron la definición de prolapso de cordón; 77 se incluyeron finalmente en el estudio

Embolismo de líquido amniótico. Los estudios sobre embolismo de líquido amniótico están limitados por la bajísima frecuencia de este cuadro. En nuestro hospital hubo cuatro casos en seis años, lo que supone una prevalencia de 0,007% o 1 por cada 14.459 partos. Los tres casos incluidos en este estudio se caracterizaron por presentar pH inferior a 7,00 en arteria umbilical. Dos de los niños tuvieron además puntuaciones en el test de Apgar al primer minuto por debajo de 3 y necesitaron reanimación avanzada, y los

tres recién nacidos fueron ingresados en Neonatología. En un amplio estudio que incluyó 46 casos de embolismo de líquido amniótico, se observó acidosis severa (pH inferior a 7,00) en los 11 niños en los que se realizó este análisis.⁹⁶ La información sobre otros indicadores de morbilidad perinatal son incompletos y proceden de casos aislados, pero el cuadro clínico descrito en ellos es muy similar al experimentado por nuestros pacientes (Tabla 5.4).^{97, 100, 101}

Tabla 5.4. Morbimortalidad perinatal asociada al embolismo de líquido amniótico

Estudio, año (Nºreferencia)	Nº de casos	Diagnóstico clínico	Diagnóstico AP	Muerte materna	Supervivencia materna sin secuelas neurológicas	Signos afectación fetal intraparto	Muerte perinatal	Apgar	pH	RCP avanzada	Ingreso en UCIN
Price, 1985 (100)	1º	Sí	Sí	Sí	No	LA meconial Alteración RCTG	No referida	0/2	No referido	No referido	No referido
	2º	Sí	Sí	Sí	No	Alteración RCTG	No referida	No referidos	No referido	No referido	No referido
Clark, 1995 (96)	46	Todos (criterios inclusión clínicos)	Autopsia en 22/46. 73%: signos AP de embolismo	61%	15%	Bradicardia 17%	19%	No referido	11/11: pH < 7,00; pH medio: 6,79	No referido	No referido
Fletcher, 1999 (97)	1	Sí	No	No	Si	LA meconial Alteración RCTG	No	No referido	No referido	Sí	No referido
Perdrix, 2003 (101)	1	Sí	Sí	Sí	No	No referidos	No	5/6	No referido	Sí	No referido
Kramer, 2006 (99)	180	Sí	No referido	13%	No referida	No referidos	No referida	No referido	No referido	No referido	No referido
Abenheim, 2008 (98)	227	Sí	No referido	21,6%	No referida	No referidos	No referida	No referido	No referido	No referido	No referido
Estudio actual, 2008	1º	Sí	No	Sí	No	LA meconial. Alteración RCTG	No	5/9	6,87 / 6,93	No	No
	2º	Sí	No	No	Sí	Bradicardia	No	2/7	6,84 / 6,89	Sí	No
	3º	Sí	Sí	Sí	No	LA meconial	No	1/6	6,92 / -	Sí	Sí

AP = anatomopatológico; RCP: reanimación cardiopulmonar; LA: líquido amniótico; RCTG: registro cardiotocográfico

5.5.2. Estado fetal no tranquilizador

Esta cohorte, que nosotros hemos utilizado por razones del objetivo y diseño del estudio, como un grupo control, corresponde a un grupo heterogéneo de pacientes. De hecho, el término estado fetal no tranquilizador fue establecido por la "International Cerebral Palsy Task Force", con el respaldo de numerosas sociedades perinatales, para describir la preocupación e incertidumbre sobre la trascendencia fetal que conlleva una alteración del registro cardiotocográfico y/o del pH fetal.² Este término sustituye al término sufrimiento fetal (*fetal distress*), que se considera desde entonces inadecuado, pues presupone un desorden y una afectación fetal que sin embargo, no se confirman posteriormente en base a los indicadores de morbilidad perinatal (pH, Apgar, necesidad de reanimación) y afectación neurológica. En ocasiones, una alteración en el registro cardiotocográfico puede ser la manifestación de un evento hipóxico centinela. En estos casos, la alteración en el registro suele aparecer de forma brusca tras un periodo de trazado normal y suele ser de la suficiente intensidad como para dar lugar a una intervención obstétrica inmediata.^{2,10} Con el fin de diferenciar claramente entre ambas situaciones, nosotros no incluimos en la cohorte control (estado fetal no tranquilizador) ningún recién nacido con sospecha o evidencia de evento hipóxico centinela como causa de la alteración en el registro cardiotocográfico.

La morbilidad perinatal en el grupo con estado fetal no tranquilizador fue significativamente menor que en el grupo de eventos centinelas. Sin embargo, uno de cada tres recién nacidos con estado fetal no tranquilizador presentó acidosis leve ($\text{pH} \leq 7,1$), un 11% tuvo acidosis significativa ($\text{pH} \leq 7,0$), y un 40% tuvo puntuaciones en el test de Apgar iguales o inferiores a 7 en el primer minuto de vida. La inmensa mayoría de los neonatos de este grupo se recuperaron bien, presentando el 94% de ellos puntuaciones en el test de Apgar superiores a 7 a los cinco minutos de vida. Sólo el 3% de los recién nacidos de este grupo necesitó medidas de reanimación avanzada.

Estos resultados eran esperables y coinciden con los referidos en la literatura.^{287, 288, 289, 290, 291, 292, 293} La mayoría de los fetos con alteraciones en el registro cardiotocográfico nacieron bien, aunque un porcentaje

variable pueda manifestar alteraciones transitorias en los primeros minutos de vida. Aún así, las cifras de morbilidad en este grupo fueron significativamente superiores a las del grupo de cesáreas electivas, en donde no hubo ningún recién nacido con bajas puntuaciones de Apgar o con acidosis perinatal.

5. 6. Morbilidad neurológica

5.6.1. Riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Uno de los hallazgos más relevantes de este estudio es que los eventos hipóxicos centinelas asociaron un alto riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo neonatal. Debido a que este es el primer estudio que analiza el riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica en esta particular población de riesgo de asfixia perinatal, no es posible establecer comparaciones con estudios previos.

En el conjunto de eventos centinelas, uno de cada diez niños (10%) presentó algún grado de encefalopatía, lo que contrasta con el 2,7% de prevalencia en el grupo de niños nacidos tras estado fetal no tranquilizador. Ningún niño nacido tras cesárea electiva tuvo encefalopatía hipóxico-isquémica. La cesárea electiva se ha asociado con una disminución en el riesgo de encefalopatía neonatal (OR 0,17; IC 0,05-0,56).^{8, 12, 114} Frente al estado fetal no tranquilizador, el grupo de eventos centinela comporta un riesgo relativo de EHI 1,93 veces superior. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los eventos centinelas, es posible obtener cifras más precisas del riesgo de encefalopatía neonatal a partir del análisis individual de cada uno de los acontecimientos, ya que cada uno de los subgrupos se comportó de una forma distinta y presentó unas cifras de morbilidad neurológica neonatal determinadas y claramente diferentes de las de los otros subgrupos.

El evento centinela más grave fue la rotura uterina, con una prevalencia de encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo neonatal del 31,7%, lo que supuso un riesgo relativo frente al estado fetal no tranquilizador de 9,36 (IC 95%; 4,5-19,47), y fue también significativamente superior al resto de eventos centinelas. En el desprendimiento prematuro de

placenta la prevalencia de encefalopatía en el periodo neonatal fue del 12%, y el riesgo relativo de EHI fue 2,77 (IC 95%; 1,88-4,23) respecto al estado fetal no tranquilizador. Sin embargo, al analizar por separado el abruptio completo y el parcial, encontramos que el desprendimiento total de placenta asoció una mayor prevalencia de EHI que el desprendimiento parcial y que el conjunto de niños con todos los grados de abruptio, y esta tasa fue además muy similar a la presentada por el grupo de niños con rotura uterina. La situación del prolapso de cordón fue completamente distinta, pues el riesgo de encefalopatía fue incluso inferior al del estado fetal no tranquilizador.

La diferente gravedad relacionada con los distintos eventos centinelas estudiados puede estar justificada por factores obstétricos, especialmente los que se refieren al diagnóstico y tratamiento de estas entidades. El ejemplo más claro lo encontramos en el caso del prolapso de cordón. Mientras que antes de 1950 se asociaba con una mortalidad perinatal de hasta el 50%;^{89, 90, 93, 95} los últimos estudios epidemiológicos refieren una mortalidad inferior al 10%.^{89, 92, 93, 94, 95} En nuestra población, dos fetos fallecieron intraútero antes de llegar al hospital, y no fueron incluidos en el análisis (ver Anexo 2). Entre los 77 recién nacidos a término con prolapso de cordón confirmado, no hubo ninguna muerte intraparto ni durante el periodo neonatal. La prevalencia de encefalopatía hipóxico-isquémica fue del 2,6%, inferior a la del grupo con estado fetal no tranquilizador, aunque de los dos niños de este grupo con encefalopatía, en uno de ellos ésta fue moderada. Es indudable que los avances en la atención obstétrica, que incluyen un diagnóstico precoz de este evento y una rápida intervención, han hecho disminuir drásticamente las cifras de mortalidad,⁹⁰ y muy probablemente sean responsables también de la baja morbilidad neonatal que hemos encontrado entre nuestros pacientes. Estudios previos han referido que existe mayor morbilidad perinatal (acidosis, bajas puntuaciones en el test de Apgar) cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre el prolapso y el nacimiento.⁸⁹ Una limitación de nuestro estudio es que este dato concreto sólo pudo ser obtenido en un pequeño número de casos, por lo cual no pudo ser analizado.

El desprendimiento de placenta y la rotura uterina

pueden tardar más en diagnosticarse, debido a las peculiaridades de su presentación clínica; esto favorece que el feto esté expuesto a una situación de hipoxia-isquemia durante un tiempo variable, antes de ser diagnosticado el cuadro. Esto podría explicar en parte las altas tasas de encefalopatía hipóxico-isquémica que hemos encontrado en los niños pertenecientes a estos dos grupos de riesgo. Además, en nuestra población, las circunstancias que pueden agravar el déficit de suministro de sangre y oxígeno al feto en estas entidades (separación total de la placenta en el caso del desprendimiento; rotura completa de la pared uterina con extrusión del feto o de la placenta fuera de la cavidad uterina en el caso de la rotura de útero) mostraron relación positiva con la morbilidad perinatal y neonatal. Los niños con desprendimiento total de la placenta tuvieron un riesgo mayor que los niños con desprendimiento parcial de presentar encefalopatía hipóxico-isquémica y convulsiones en el periodo neonatal. En un estudio reciente sobre más de 500 casos de desprendimiento placentario, el grado de separación de la placenta mostró una relación directa con la tasa de mortalidad del feto anteparto.⁸⁶ Sin embargo, la relación entre el grado de separación de la placenta con la morbilidad perinatal y con el riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica no había sido estudiado antes. Nuestros resultados sugieren que este factor juega un papel importante en la génesis de la lesión neurológica hipóxico-isquémica. En cuanto a la rotura uterina, varios trabajos han señalado la relación existente entre el grado de rotura y/o la presencia de extrusión fetoplacentaria con la morbimortalidad perinatal, aunque los datos son limitados.^{62, 65, 66} También se ha sugerido que el riesgo de muerte fetal o de acidosis umbilical grave aumentan a medida que lo hace el intervalo entre el diagnóstico de la rotura (establecido éste como el momento de aparición de las alteraciones en el registro cardiotocográfico) y el momento de la extracción fetal.⁶² La relación entre estos factores y la aparición de encefalopatía hipóxico-isquémica no había sido estudiada hasta el momento. Nuestros pacientes con rotura completa y/o con extrusión del feto o de la placenta mostraron peores resultados perinatales, en particular acidosis en arteria umbilical, que los niños del mismo grupo sin estos

antecedentes. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes de los que se disponía de estos datos específicos, no fue posible establecer una relación estadísticamente significativa con las variables de morbilidad neurológica.

Parece ser por tanto que la agresividad para el feto es mayor en aquellos casos de más difícil diagnóstico y/o manejo clínico, como la rotura uterina, el desprendimiento de placenta, y probablemente, debido a la gravedad de su presentación, el embolismo de líquido amniótico.

5.6.2. Gravedad de la EHI

Entre los veinte neonatos con EHI asociada a eventos centinela, en 11 (55%) ésta fue significativa (moderada o grave), mientras que ninguno de los 8 neonatos con EHI del grupo de estado fetal no tranquilizador, tuvo encefalopatía moderada o grave. En nuestro grupo control de cesáreas electivas no hubo ningún caso de encefalopatía hipóxico-isquémica. Los resultados de nuestro estudio señalan que la EHI no sólo es más frecuente en los eventos centinelas, sino que cuando aparece, ésta es relevante en la mayoría de las ocasiones. Todos los niños con encefalopatía moderada y grave recibieron bajas puntuaciones en el test de Apgar, presentaron acidosis perinatal significativa ($\text{pH} < 7,00$) y necesitaron reanimación avanzada. Además mostraron alteraciones electroencefalográficas, y la severidad de éstas estuvo en relación con la gravedad de la encefalopatía. En los tres recién nacidos con encefalopatía moderada, la ecografía cerebral mostró lesiones predominantemente en sustancia blanca periventricular y/o subcortical, de intensidad variable, pero no se apreció en ninguno alteración de la ecogenicidad en los ganglios basales o el tálamo. Sin embargo, todos los recién nacidos con encefalopatía grave que pudieron ser evaluados después de las primeras 24 horas de vida tuvieron lesiones en tálamos y en núcleos de la base, y algunos de ellos mostraron también daño en sustancia blanca y corteza cerebral.

La conjunción de datos respecto a: 1) la mayor gravedad de la EHI, 2) el que la lesión imageneológica más frecuente fuese la lesión predominante en tálamos y núcleos de la base, y 3) el que los supervivientes al periodo neonatal mostrasen una evolución

uniformemente adversa (véase más adelante), corrobora firmemente la tesis de que los eventos hipóxicos centinelas son episodios con capacidad para producir una asfixia aguda y profunda, el equivalente humano a la *asfixia total* de 10 minutos de duración obtenida mediante oclusión total del cordón umbilical en experimentación animal.^{161, 162, 164} Este tipo de lesión se diferencia de la *asfixia parcial*, obtenida en animales mediante reducción en el flujo útero-placentario o mediante oclusión parcial del cordón umbilical. La asfixia parcial da lugar a un mayor edema cerebral y lesiona preferentemente la corteza cerebral y la sustancia blanca, especialmente en la región parasagital, que es la que se corresponde con zonas de vascularización limitrofe.¹⁶¹

Mercuri et al. estudiaron el patrón de lesiones cerebrales detectadas mediante resonancia magnética en los niños con EHI, y lo relacionaron con las puntuaciones obtenidas en el test de Apgar. Todos los pacientes, excepto uno, con lesiones severas gangliotálámicas habían recibido puntuaciones de Apgar inferiores a tres en el primer minuto de vida. Por el contrario los pacientes que presentaban daño preferentemente en sustancia blanca mostraron un rango amplio de puntuaciones en el test de Apgar.¹²⁰ Nuestros resultados corroboran esta relación: todos nuestros pacientes con encefalopatía grave y afectación gangliotálámica habían recibido puntuaciones en el test de Apgar al primer minuto entre 0 y 3. Los tres pacientes con encefalopatía moderada y sin afectación gangliotálámica en las pruebas de imagen tuvieron también puntuaciones inferiores a 3 en el primer minuto de vida, pero a los cinco minutos, sus puntuaciones eran significativamente mejores que las del otro grupo de niños. Dada la relación existente entre los episodios hipóxicos agudos ("*asfixia total*" de Myer) y el patrón de lesiones en tálamos y núcleos de la base,^{160, 161, 162, 164, 165; 294} las bajas puntuaciones de Apgar obtenidas por nuestros pacientes con encefalopatía grave y lesión gangliotálámica constituyen una prueba más de que los eventos centinelas son capaces de dar lugar a una aguda y profunda asfixia fetal.

En la circunstancia de una aguda y profunda asfixia, el feto, que no ha estado previamente expuesto a situaciones de hipoxia, no tiene tiempo en muchos

casos de desarrollar una respuesta adaptativa suficiente para preservar el suministro de sangre y oxígeno en las regiones de su cerebro con mayor demanda metabólica: los ganglios basales y el tálamo. En los últimos años se está dando progresiva importancia a los conceptos de acondicionamiento y sensibilización en enfermedades diversas. Acondicionamiento o tolerancia se define como la disminución en la vulnerabilidad a un factor, que por otra parte sería letal, mediante la exposición previa a ese factor en una dosis menor. Este efecto fue observado por vez primera en 1986 en el miocardio expuesto a la isquemia, y posteriormente se ha comprobado que ocurre en múltiples órganos, incluido el cerebro, y que puede producir efectos incluso en localizaciones diferentes a la original (acondicionamiento remoto). Tolerancia cruzada se refiere al hecho de que la exposición a un agente puede acondicionar a un órgano o sistema frente a la acción de otro agente.^{172, 295} En otras ocasiones, la exposición a un factor en dosis más bajas incrementa la vulnerabilidad del órgano o tejido frente a futuras agresiones. Este acondicionamiento negativo se conoce como sensibilización.²⁹⁵ En modelos animales se han identificado varios factores que producen acondicionamiento en el cerebro: hipoxia, isquemia, citocinas inflamatorias, endotoxinas, convulsiones, hipertermia, o toxinas mitocondriales. Se necesita un periodo de tiempo de al menos unas horas entre la primera exposición y las siguientes para adquirir tolerancia; y ésta puede persistir durante semanas o meses. Los mecanismos exactos por los que tienen lugar los fenómenos de acondicionamiento y sensibilización en el cerebro fetal humano no son todavía bien conocidos.^{20, 172, 295}

La presentación clínica de los eventos hipóxicos centinelas impidió que nuestros pacientes hubieran podido beneficiarse del fenómeno de acondicionamiento o tolerancia a la isquemia. Una limitación de este trabajo es que en el grupo de niños con estado fetal no tranquilizador, no hubo ningún caso de encefalopatía moderada o grave, por lo que no pudimos comparar el patrón de lesiones ni el curso clínico y evolutivo entre ambos grupos.

5.6.3. Afectación multisistémica

Entre los niños con encefalopatía del grupo con estado fetal no tranquilizador, el 50% mostró signos de afectación multiorgánica. En general, ésta fue leve y autolimitada, y se manifestó preferentemente a nivel renal y cardiovascular. Ninguno de nuestros pacientes de cualquiera de los grupos tuvo afectación gastrointestinal. Aunque la posibilidad de enterocolitis necrosante tras un episodio de hipoxia-isquemia intraparto está ampliamente aceptada, cuando se han estudiado grupos de pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica esta complicación se ha observado excepcionalmente.^{125, 170}

Un dato interesante es que no todos nuestros pacientes con encefalopatía significativa mostraron afectación multiorgánica hipóxico-isquémica de gravedad paralela a la gravedad de la afectación neurológica. En cuatro de los once recién nacidos con encefalopatía moderada o grave la afectación fue subclínica o ésta se limitó a otro órgano o sistema además del sistema nervioso.

La presencia de enfermedad hipóxico-isquémica multisistémica se explica por la respuesta circulatoria fetal al déficit de oxígeno y de riego sanguíneo. Durante la hipoxemia y la asfisia se produce una redistribución en el gasto cardíaco a favor del cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, y a expensas de la circulación en la mayoría de los órganos periféricos, pero sobre todo riñón, hígado, pulmones, piel, tejido muscular y huesos. Cuando la asfisia se prolonga en el tiempo esta centralización circulatoria no se puede seguir manteniendo, en su lugar acontece una descentralización circulatoria y el feto puede experimentar lesión cerebral y muerte si el proceso no se interrumpe.^{20, 145} Por lo tanto, es lógico pensar, y tradicionalmente así se ha hecho, que el daño cerebral significativo debe coexistir con clínica en otros órganos o sistemas, especialmente el riñón, el hígado, el corazón o el intestino. Basándose en esta explicación fisiopatológica, las principales organizaciones obstétricas y perinatales han considerado necesario incluir la afectación multisistémica como uno de los criterios que apoyan el diagnóstico de asfisia perinatal como causa de discapacidad neurológica posterior. La presencia de afectación multisistémica hipóxico-

isquémica fue uno de los cuatro criterios exigidos por la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología para diagnosticar una asfixia intraparto.¹⁰³ Sin embargo, el *International Cerebral Palsy Task Force* y la Comisión para la Encefalopatía Neonatal lo han incluido dentro de los criterios no obligatorios, pero que tomado junto con otros, apoya el diagnóstico de asfixia intraparto.^{2, 115, 296} Esta última postura parece más apropiada si tenemos en cuenta los resultados de algunos trabajos que indican que no todos los recién nacidos con lesión neurológica hipóxico-isquémica perinatal muestran afectación clínica de otros órganos.^{162, 170, 297} La ausencia de afectación multisistémica se puede dar en

los casos en los que el insulto sea tan brusco y de tal magnitud que no dé tiempo a que se produzca el fenómeno de redistribución vascular (Tabla 5.5). En estos casos, la mayor demanda metabólica del cerebro fetal, en comparación con el resto de órganos, le hace extraordinariamente vulnerable a la isquemia. Las agresiones hipóxico-isquémicas de este tipo que se ven en clínica son relativamente breves, pues cuando se prolongan, el resultado es la lesión en el tronco encefálico y la muerte fetal. En los fetos que sobreviven, el incremento súbito de las resistencias vasculares cerebrales, junto con la ausencia de redistribución circulatoria puede dar lugar a daño cerebral sin lesiones significativas en el resto de los sistemas.^{145, 162}

Tabla 5.5. Cambios hemodinámicos en los principales órganos fetales en respuesta a la hipoxia-isquemia. Modificaciones en el flujo sanguíneo que recibe cada órgano.^{19, 145}

Situación	Centralización circulatoria (redistribución vascular)	Glándulas supra-renales	Corazón	Cerebro	Tronco encefálico	Hígado	Intestino	Riñón	Pulmones	Piel, músculos
Hipoxemia materna	Intensa	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑	=	↓	↓	↓↓	↓
Disminución circulación umbilical	Moderada	↑↑	↑	↑	↑↑	↓	↑	↑	↓↓	↑
Episodios repetidos de disminución flujo uterino	Moderada-intensa	↑↑	↑		↑↑	↓↓	↓	↓↓	↑↑	↓
Interrupción total del flujo uterino	Con frecuencia ausente	↑↑	↑	↓	↑ / ↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓
Exanguinación fetal (15%)	Moderada	↑	↓		↑	↑	↓	↓↓	↓↓	↓↓

↑: indica que se produce un aumento del flujo sanguíneo a ese órgano, de diferente magnitud (↑, ↑↑, o ↑↑↑)
 ↓: indica que se produce una disminución del flujo sanguíneo a ese órgano, de diferente magnitud (↓, ↓↓, o ↓↓↓)

Pasternak, en 1998, en su análisis de once recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica después de un episodio hipóxico agudo intraparto, refirió que sólo dos de estos niños tuvieron afectación clínica significativa de otros órganos además del sistema nervioso. Cuatro de estos 11 neonatos habían sufrido una rotura uterina durante el parto.¹⁶² En otro análisis retrospectivo de 47 recién nacidos con antecedente de episodio hipóxico agudo intraparto, encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo neonatal y evolución neurológica desfavorable, un 30% de ellos no mostraron

afectación isquémica de ningún otro órgano además del sistema nervioso. Es interesante el hecho de que un 30% de estos 47 pacientes nació tras una rotura uterina; y otro 34%, tuvo como antecedente otro evento centinela (prolapso de cordón, abruptio de placenta, parada cardiorrespiratoria materna, distocia de hombros o exanguinación fetal). Más aún, el 86% de los recién nacidos tras rotura uterina sólo tuvieron afectación en uno o en ningún otro órgano, aparte del cerebro.¹⁷⁰ En un trabajo similar se analizaron las historias de 14 recién nacidos con encefalopatía neonatal de origen hipóxico-

isquémico, secuelas neurológicas permanentes, y ausencia de afectación multiorgánica en el periodo neonatal. Todos los fetos habían tenido un registro cardiotocográfico normal al ingresar en el hospital y todos mostraron una desaceleración prolongada de la frecuencia cardíaca que no se resolvió y que dio lugar a una intervención obstétrica urgente. El 43% de esta población seleccionada había nacido tras una rotura uterina y un 21% adicional tenía el antecedente de otro evento centinela.²⁹⁷ De nuevo, esta característica en la presentación clínica de los eventos centinelas sugiere su potencial capacidad para producir una asfisia aguda fetal.

No hemos encontrado relación entre la gravedad y la extensión de la afectación multisistémica y el pronóstico vital y neurológico. Esta posibilidad no ha recibido mucha atención hasta el momento. En 1988, Perlman et al. hallaron que la oliguria tenía valor predictivo sobre el pronóstico neurológico adverso, pero su población de estudio incluía un significativo porcentaje de niños prematuros, que fue el subgrupo donde la relación fue más estrecha.²⁶⁴ Estudios posteriores sobre recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica no han podido establecer una relación entre la afectación multisistémica y la evolución posterior.^{266, 298}

5.6.4. Evolución neurológica posterior

En el grupo con estado fetal no tranquilizador, un niño falleció en la sala de partos; los ocho niños con EHI leve evolucionaron bien y no presentaron problemas en el seguimiento. La prevalencia global de evolución adversa en este grupo fue de un 0,3%, y no supuso un incremento de riesgo respecto al grupo control de cesáreas electivas.

Sin embargo, diez niños del grupo de eventos hipóxicos centinelas tuvieron una evolución adversa (50% de los recién nacidos con encefalopatía), lo que supone un riesgo relativo frente al estado fetal no tranquilizador de 2,41 (IC 1,93-3,01; P = 0,005).

Todos los niños que fallecieron o mostraron discapacidad neurológica en el seguimiento habían tenido encefalopatía de grado moderado o severo. La evolución fue desfavorable en todos los recién nacidos con encefalopatía grave y en uno de los tres niños con

encefalopatía moderada. Los seis recién nacidos que fallecieron presentaron encefalopatía grave, excepto uno que murió en la sala de partos. La presencia y el grado de encefalopatía fueron los mejores predictores de la evolución posterior de los recién nacidos. Estos datos concuerdan con los de los estudios realizados hasta el momento sobre el valor pronóstico de la clínica en la encefalopatía hipóxico-isquémica.^{112,121,123,185,196,197}

Un recién nacido con encefalopatía moderada fue diagnosticado de retraso en el desarrollo psicomotor. Los tres niños con encefalopatía grave que sobrevivieron al periodo neonatal mostraron discapacidad grave, en forma de parálisis cerebral y retraso intelectual.

El Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral y la Comisión para la Encefalopatía Neonatal han declarado que la tetraparesia espástica y en menor medida la parálisis cerebral discinética, son los únicos tipos de parálisis cerebral asociados con la asfisia intraparto. La hemiparesia, la diplejía espástica y la parálisis cerebral atáxica no se reconocen como consecuencia de un acontecimiento hipóxico intraparto. Al mismo tiempo, estas organizaciones no admiten la existencia de retraso intelectual aislado (en ausencia de parálisis cerebral) como resultado de encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica.^{2, 115, 296} Esta decisión está basada en varios trabajos epidemiológicos de los años 90 sobre parálisis cerebral, en los que sólo los subtipos de tetraparesia espástica y discinética mostraron asociación con diversos acontecimientos durante el parto.^{299, 300, 301}

Entre nuestros pacientes con parálisis cerebral, uno fue diagnosticado de tetraparesia espástica, otro de parálisis cerebral discinética, y el tercero de hemiparesia izquierda. Este último niño tuvo una encefalopatía hipóxico-isquémica grave en el periodo neonatal a continuación de una rotura uterina. La ecografía cerebral en el periodo neonatal mostró lesiones isquémicas graves principalmente en tálamos y núcleos de la base, además de afectación de la corteza cerebral y de la sustancia blanca subcortical. La resonancia magnética realizada durante el seguimiento reveló interrupción de la mielinización en el brazo posterior de la cápsula interna, un signo que ha demostrado una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% en la predicción de

alteraciones motoras en la evolución.²¹²

Otros estudios sobre encefalopatía hipóxico-isquémica bien documentada que incluyen seguimiento, refieren un número significativo de niños con parálisis cerebral de otros subtipos aparte de la tetraparesia espástica y la parálisis cerebral discinética.^{167, 170, 216, 284,}

^{297, 302} La generalización de los estudios con resonancia magnética en la encefalopatía neonatal ha permitido no sólo establecer el momento más probable en el que se produjo la lesión hipóxico-isquémica,^{158, 159, 160, 214} sino también relacionar diferentes patrones de lesión en la

neuroimagen con distintos tipos de afectación motora (Tabla 5.6).^{160, 211 216, 284} En este sentido, todos los subtipos de parálisis cerebral han sido descritos en estos pacientes.^{160, 196, 216, 297} Por tanto, la aseveración de que sólo la tetraparesia espástica y la parálisis cerebral discinética son consecuencia de la asfisia intraparto, que pudo tener su origen en exigencias medicolegales en un momento determinado, puede no corresponderse con la realidad de la afectación neurológica hipóxico-isquémica del recién nacido a término.

Tabla 5.6. Relación entre los diferentes patrones de lesión en la RM y la evolución posterior.^{211, 215, 217}

RM neonatal (2º semana de vida)	Neurodesarrollo
Normal, o con señal de resalte leve en corteza cerebral.	Normal.
Señal de resalte significativa y extensa en corteza cerebral, generalmente con lesión en sustancia blanca subcortical.	Microcefalia, alteraciones motoras (sobre todo diplejía), y discapacidad intelectual.
Lesión moderada en sustancia blanca, sin lesiones en tálamos-núcleos de la base.	Desarrollo motor y cognitivo normal o casi normal, el perímetro cefálico puede estar en el límite inferior de la normalidad. Mayor riesgo de alteraciones cognitivas en la edad escolar.
Lesión extensa en sustancia blanca, con pérdida o disminución de la intensidad de señal en el brazo posterior de la cápsula interna.	Microcefalia, alteraciones visuales, retraso psicomotor, alteraciones motoras (sobre todo diplejía). Puede haber convulsiones.
Lesiones focales leves en tálamos y núcleos de la base, con conservación de la intensidad de señal normal en el brazo posterior de la cápsula interna.	Normal o alteraciones motoras menores.
Lesiones focales en tálamos-núcleos de la base (núcleos ventrolaterales, putamen), con lesión en sustancia blanca de intensidad variable.	Alteraciones motoras leves-moderadas: hipertonía predominante. Perímetro cefálico en límite inferior de la normalidad.
Lesiones moderadas en núcleos ventrolaterales del tálamo y putamen. Generalmente se acompañan de disminución en la intensidad de señal en el brazo posterior de la cápsula interna.	Parálisis cerebral discinética, con grados variables de espasticidad. El perímetro cefálico y la capacidad intelectual y visual pueden ser normales.
Lesiones extensas en putamen, globo pálido, tálamo y caudado, con pérdida/ disminución de la intensidad de señal en el brazo posterior de la cápsula interna. Generalmente se asocian con lesiones en corteza y sustancia blanca de intensidad variable.	Alteraciones motoras graves: tetraparesia espástica y distonía. Dificultades en la alimentación. Alteraciones visuales. Epilepsia. Microcefalia. Discapacidad intelectual severa.

De modo similar, el Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Academia Americana de Pediatría han afirmado que la epilepsia y el retraso mental en ausencia de parálisis cerebral, las dificultades en el aprendizaje y el trastorno por déficit de atención-hiperactividad no están producidos por la asfixia intraparto y no deben ser atribuidos a ella.¹¹⁵ Sin embargo, estudios de seguimiento realizados en los últimos años contradicen esta declaración. En 1985, Robertson et al. describieron la evolución de 167 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica y observaron que un número significativo de pacientes que no tenían parálisis cerebral sí tenían sin embargo discapacidad intelectual.¹⁹⁶ Estudios posteriores han revelado que un porcentaje importante de niños con antecedente de encefalopatía hipóxico-isquémica muestran, al ser evaluados durante la infancia, un amplio espectro de problemas del neurodesarrollo, como retraso psicomotor, dificultades en el aprendizaje, trastornos de memoria, problemas emocionales y de conducta y dificultades en la interacción social.^{117, 199, 201, 202, 203, 204, 219} Uno de nuestros tres pacientes con encefalopatía moderada tuvo una exploración neurológica normal al año y a los dos años de edad, sin signos de parálisis cerebral; sin embargo mostraba un retraso evidente en la adquisición de habilidades motoras y del lenguaje. En resumen, todo parece apuntar a que la parálisis cerebral no es la única secuela derivada de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y que el espectro de alteraciones es variado, tanto en intensidad como en el tipo de afectación.^{191, 199, 303, 304}

5.7. Perspectiva neurológica de los eventos centinelas

5.7.1. Eventos centinelas y encefalopatía neonatal

Los esfuerzos realizados en las últimas décadas para identificar precozmente a los recién nacidos que presumiblemente han estado expuestos a una situación de hipoxia-isquemia durante el parto y que se encuentran en riesgo de desarrollar encefalopatía

neonatal y posteriores secuelas neurológicas, tienen como finalidad última seleccionar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de intervenciones terapéuticas dirigidas a evitar o disminuir la lesión cerebral permanente.³⁰⁵

Uno de los principales problemas que nos encontramos al enfrentarnos a estos pacientes es que a menudo no sabemos con certeza el momento en el que se produjo la agresión hipóxico-isquémica, y qué otros factores han podido predisponer a la lesión cerebral o estar actuando conjuntamente con ella. Las estrategias de neuroprotección tienen un tiempo de aplicación muy limitado, generalmente igual o inferior a seis horas, pasado el cual su eficacia se reduce sustancial o totalmente. Este tiempo de aplicación coincide con el llamado periodo ventana, durante el cual, tras la muerte neuronal primaria que ocurre durante o muy poco después de la agresión y que es fundamentalmente de tipo necrótico, se produce una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro, antes de que tenga lugar la fase secundaria o tardía de fracaso celular energético, necrosis neuronal selectiva y apoptosis.^{20, 171, 172, 306}

Esta segunda fase es la que se relaciona de forma estrecha con el grado de discapacidad posterior.^{171, 173}

Además, las intervenciones terapéuticas probadas en modelos experimentales pueden ser menos efectivas en la práctica clínica si otros factores además de la hipoxia-isquemia están jugando un papel fisiopatológico en el daño cerebral.¹

Hasta ahora, el nacimiento de un niño con acidosis, depresión neonatal y afectación neurológica no garantizaba que la agresión se hubiera producido inmediatamente antes del nacimiento, ni la etiología exacta del mismo. Esto ha complicado el manejo de estos pacientes, la predicción de su evolución y la toma de decisiones.² Este panorama puede ser radicalmente distinto en el caso de los eventos hipóxicos centinelas. Comparados con otras situaciones en las que la exposición a agresiones hipóxico-isquémicas es incierta, como en el caso del estado fetal no tranquilizador, los eventos hipóxicos centinelas son accidentes obstétricos evidentes, que se producen en un momento determinado y conocido. Nuestro trabajo muestra que los niños nacidos tras un evento hipóxico centinela que

desarrollan encefalopatía en el periodo neonatal tienen un patrón muy concreto de lesión hipóxico-isquémica. Nuestros resultados indican que en estos neonatos, factores prenatales (sensibilizantes) que se han invocado recientemente en la génesis de la encefalopatía neonatal y de la discapacidad neurológica posterior - infección, retraso del crecimiento intrauterino, enfermedades maternas^{113, 114} - juegan un papel muy limitado, si es que juegan alguno. Nuestros pacientes eran fetos sanos procedentes de gestaciones de bajo riesgo, que fueron expuestos bruscamente a una agresión asfíctica aguda. A partir de los resultados de este estudio conocemos no sólo la prevalencia de encefalopatía hipóxico-isquémica en este grupo de riesgo obstétrico, sino también cuál es su curso clínico, el patrón de daño cerebral y cómo evolucionan posteriormente estos recién nacidos. Al mismo tiempo, nuestros resultados muestran que los neonatos con antecedente de eventos hipóxicos centinelas durante el parto constituyen el mejor modelo para estudiar desde el momento cero la evolución natural de la lesión cerebral hipóxico-isquémica pura, y esto los convierte, a nuestro entender, en los pacientes de elección para participar en ensayos clínicos que pretendan evaluar la eficacia de diferentes estrategias de neuroprotección.

También es posible que en los eventos centinelas, el daño primario cerebral (*fracaso energético primario*) sea más grave que en otras situaciones de asfixia fetal, lo que puede dar lugar a un mayor fracaso secundario (*fracaso energético secundario*) y por tanto a acentuación del daño cerebral inicial. Ello puede condicionar una menor eficacia de las alternativas terapéuticas (hipotermia cerebral moderada) en estos pacientes. Estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta y examinadas en los ensayos clínicos sobre intervenciones terapéuticas.

5.7.2. Aspectos sociales y médico-legales de los eventos centinelas

La demanda judicial por negligencia obstétrica es habitual tras el nacimiento de un niño con encefalopatía, y principalmente si tiene una evolución adversa (muerte perinatal y/o discapacidad motora o cognitiva). En general, la familia alega que ello fue debido a una pobre

actuación obstétrica para detectar o intervenir efectivamente en la asfixia intraparto. A pesar de todos los avances científicos y tecnológicos acaecidos durante el pasado siglo, no ha sido posible reducir significativamente la asfixia intraparto y la EHI resultante. Esta situación es posiblemente más agudizada en los eventos centinelas, ya que éstos son en la mayoría de los casos acontecimientos impredecibles. Aún cuando los esfuerzos de la Obstetricia se dirijan a la prevención e identificación precoz de los factores que pueden conducir a un evento centinela, con la finalidad de limitar su potencial acción lesiva sobre el feto; es preciso admitir que es muy improbable que estos accidentes obstétricos desaparezcan por completo, incluso con los mejores niveles de cuidado. Una vez que ocurren, las consecuencias para el feto de los eventos centinelas pueden ser devastadoras, como se muestra en este trabajo. Este conocimiento debería traducirse en un esfuerzo de divulgación en tres niveles: 1) Por una parte, todos los profesionales implicados en la atención perinatal (obstetras, pediatras, anestesistas, matronas, enfermeras neonatales) deberían tener claro el concepto de asfixia perinatal y los criterios exigidos para su diagnóstico. Además, es necesario saber diferenciar entre las distintas situaciones de riesgo de asfixia perinatal (estado fetal no tranquilizador, eventos centinelas) y conocer su diferente nivel de riesgo para el recién nacido. 2) Esta información debe ser conocida y por tanto transmitida a los padres de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica y a la sociedad en general. Se debe explicar el significado y las causas de los eventos centinelas y las limitaciones médicas actuales de intervención en estos casos. Además, obstetras y neonatólogos deberían examinar conjuntamente cada caso individual, analizar las potenciales causas y factores que han conducido a la encefalopatía hipóxico-isquémica en dicho paciente, y finalmente uniformar y consensuar con honestidad la información que se va a transmitir a los padres, así como delinear estrategias de atención y asistencia a ambos progenitores en el proceso de duelo por las expectativas perdidas sobre su hijo con encefalopatía neonatal. 3) En el terreno legal, es importante que los peritos que actúan en estos litigios sean verdaderos

expertos en este tema y sepan transmitir a los forenses, fiscales y jueces las recomendaciones de las sociedades científicas y los resultados más recientes de la investigación en este área. Un requisito importante para lograr estos objetivos es señalar en las Historias Clínicas la existencia del evento centinela cuando éste ha tenido lugar, y documentar con el mayor detalle posible las circunstancias que rodearon a su aparición, así como los factores agravantes que pudieron tener lugar y las medidas adoptadas en cada momento.

El nacimiento de un niño asfíctico con evolución adversa crea una situación emocional en la que, con frecuencia, el fantasma de litigio por negligencia obstétrica o neonatológica aísla a los familiares del niño de las personas que pueden ofrecerles ayuda y explicaciones.¹⁸ En estas situaciones sería deseable que existiera una figura que no estuviera directamente implicada en el caso y que pudiera explicar a los familiares lo sucedido y orientarles sobre las medidas

que pueden adoptar en beneficio del niño. Muchas demandas judiciales se originan por una falta de comunicación efectiva con los padres. Reconocer los problemas que han surgido, explicar de forma comprensiva y a la vez empática nuestras limitaciones para conseguir un resultado diferente al ocurrido, y asegurar a los padres que se hará lo posible porque su hijo reciba los mejores cuidados y atención que se le puedan proporcionar, pueden constituir medidas más eficaces para reducir el número de demandas judiciales que continuar avanzando en la práctica de la *medicina defensiva*. Así mismo, la sociedad en su conjunto debería hacer un esfuerzo por garantizar que los niños nacidos con lesión cerebral hipóxico-isquémica, sea cual sea su origen y al margen de posibles responsabilidades individuales, reciban la ayuda que necesitan para desarrollar al máximo su potencial y superar las difíciles circunstancias de su nacimiento.

CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

1. Los eventos centinelas asocian una considerable morbilidad en el recién nacido, no sólo perinatal, sino también en el periodo neonatal y durante la infancia.
2. Considerados como grupo, los niños nacidos tras eventos centinelas tienen un riesgo entre 1,5 y 3 veces mayor que los grupos controles de presentar acidosis perinatal, bajas puntuaciones en el test de Apgar, necesidad de reanimación avanzada en el momento del nacimiento y de precisar ingreso hospitalario.
3. Aún más importante, el riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica y de posterior discapacidad neurológica es dos veces superior en los niños con eventos centinelas que en los niños con estado fetal no tranquilizador.
4. Los eventos centinelas más graves fueron la rotura uterina y el desprendimiento total de placenta. Ambos eventos asociaron una prevalencia de encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo neonatal superior al 30%. Ello supone un riesgo entre nueve y once veces superior al mostrado por el grupo de estado fetal no tranquilizador.
5. El prolapso de cordón fue el evento centinela menos grave, siendo el riesgo de encefalopatía inferior al del estado fetal no tranquilizador.
6. En los neonatos con eventos centinelas y encefalopatía hipóxico-isquémica, la distribución del daño cerebral en los estudios de neuroimagen, se ubicó predominantemente en tálamos y núcleos de la base. Este dato apoya la hipótesis de que los eventos centinelas son episodios con capacidad para producir una asfixia aguda y profunda, el equivalente humano de la *asfixia total* en experimentación animal.



BIBLIOGRAFÍA



7. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Alix A. Estado fetal no tranquilizador, asfisia perinatal y encefalopatía neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63:1-4 (editorial).
2. MacLennan AH, for an International Cerebral Palsy Task Force. A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy-An international Consensus Statement. *BMJ* 1999; 319:1054-1059.
3. Stanley FJ. The aetiology of cerebral palsy. *Early Human Development* 1994; 36:81-88.
4. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 2003; 349:1765-9.
5. Hagberg G, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. II. Analysis of the various syndromes. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64:193-200.
6. Nelson KB, Ellemborg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986; 315: 81-86.
7. Freeman JM, Nelson B. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988; 82: 240-249.
8. Gaffney G, Flavell V, Johnson A, Squier M, Sellers S. Cerebral palsy and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 1994; 70: F195-200.
9. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, Valentine J, Stanley FJ. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 293-298.
10. Clarl SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy-fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 628-633.
11. Lancet editorial. Cerebral palsy, intrapartum care and a shot in the foot. *Lancet* 1989; 2: 1251-1252.
12. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG* 2000; 107: 461-466.
13. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:909-17.
14. Wu YV, Backstrand KH, Zhao S, Fullerton HJ, Johnston SC. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991-2000. *Pediatrics* 2004; 114; 1584-1590.
15. Stewart JH, Andrews J, Cartlidge PH. Numbers of deaths related to intrapartum asphyxia and timing of birth in all Wales perinatal survey, 1993-5. *BMJ* 1998; 316: 657-60.
16. Heller G, Misselwitz B, Schmidt S. Early neonatal mortality, asphyxia related deaths, and timing of low risk births in Hesse, Germany, 1990-8: observational study. *BMJ* 2000; 321: 274-275.
17. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001; 98:65-70.
18. García-Alix A, García Hernández JA, Blanco Bravo D, Quero Jiménez J, Esqué Ruiz MT, Figueras Aloy J. Perinatal asphyxia and cerebral palsy. *An Esp Pediatr* 2000; 53:40-2.
19. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynecol Res* 2004; 30: 276-286.
20. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol* 2001; 6: 109-120.
21. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art.No.: CD006066.
22. Berkus MD, Langer O, Samueloff A, Xenakis EMJ, Field NT. Electronic fetal monitoring: what's reassuring? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:15-21.
23. Low JA, Victory R, Derrick EJ. Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. *Obstet Gynecol* 1999;93:285-91.

-
24. Dellinger EH, Boehm FH, Crane MM. Electronic fetal heart rate monitoring: early neonatal outcomes associated with normal rates, fetal stress, and fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 214-20.
25. Sheiner E, Hadar A, Hallak M, Katz M, Mazor M, Shoham-Vardi I. Clinical significance of fetal heart rate tracings during the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2001; 97:747-52.
26. Ahn MO, Korst LM, Phelan JP. Normal fetal heart rate pattern in the brain-damaged infant: a failure of intrapartum fetal monitoring? *J Matern Fetal Investig* 1998; 8:58-60.
27. Schifrin BS. The CTG and the timing and mechanism of fetal neurological injuries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18: 437-456.
28. Umstad MP. The predictive value of abnormal fetal heart rate patterns in early labor. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33:145-149.
29. Jongsma HW, Nijhuis JG. Critical analysis of the validity of electronic fetal monitoring. *J Perinat Med* 1991;19:33.
30. Phelan JP, Ahn MO. Perinatal observations in forty-eight neurologically impaired term infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:424-31.
31. Nielsen PV, Stigsby B, Nickelsen C, Nim J. Intra- and inter-observer variability in the assessment of intrapartum cardiocograms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:421-424.
32. Palomäki O, Luukkaala T, Luoto R, Tuimala R. Intrapartum cardiocography- the dilemma of interpretational variation. *J Perinat Med* 2006; 34: 298-302.
33. Chauhan SP, Klauser CK, Woodring TC, Sanderson M, Magann EF, Morrison JC. Intrapartum nonreassuring fetal heart rate tracing and prediction of adverse outcomes: interobserver variability. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 200: XXXX (in press).
34. Dawes NW, Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Fetal heart rate patterns in term labor vary with sex, gestational age, epidural analgesia, and fetal weight. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:181-7.
35. Schwartz N, Young BK. Intrapartum fetal monitoring today. *J Perinat Med* 2006; 34: 99-107.
36. ACOG technical bulletin n° 207. Fetal heart rate patterns: monitoring, interpretation, and management. Washington, D. C., 1995.
37. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of electronic fetal monitoring. The use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance. Evidence-based Clinical Guideline Number 8. London: RCOG Press, 2001.
38. Huddleston JF. Intrapartum fetal assessment. A review. *Clin Perinatol* 1999;26:549-68.
39. Sweha A, Hacker TW. Interpretation of the electronic fetal heart rate during labor. *Am Family Physician* 1999; 59:2487.
40. Tharmaratnam S. Fetal distress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:155-72.
41. Low JA. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1235-40.
42. Kruger K, Hallberg B, Blennow M, Kublickas M, Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1072-8.
43. Nordström L. Fetal scalp and cord blood lactate. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:467-76.
44. Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicentre trial. *BMJ* 2008; 336:1284-7.
45. Rosén KG, Amer-Wahlin I, Luzietti R, Norén H. Fetal ECG waveform analysis. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 485-514.
46. Westgate J, Harris M, Curnow JSH, Greene KR. Randomized trial of cardiotocography alone or with ST waveform analysis for intrapartum monitoring. *Lancet* 1992; 340:194-8.
47. Westgate J, Harris M, Curnow JSH, Greene KR. Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform

analysis plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1151-60.

48. Amer-Wahlin I, Hellsten C, Norén H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I et al. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 534-8.

49. Norén H, Amer-Wåhlin I, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, Marşál K, Olofsson P, Rosén KG. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: data from the Swedish randomized controlled trial on intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188:183-92.

50. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000116.

51. Olofsson P. Current status of intrapartum fetal monitoring: cardiotocography versus cardiotocography + ST analysis of the fetal ECG. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:S113-8.

52. Norén H, Luttkus AK, Stupin JH, Blad S, Arulkumaran S, Erkkola R, et al. Fetal scalp pH and ST analysis of the fetal ECG as an adjunct to cardiotocography to predict fetal acidosis in labor—a multi-center, case controlled study. *J Perinat Med* 2007;35:408-14.

53. Dildy GA 3rd. Fetal pulse oximetry: a critical appraisal. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:477-84.

54. East CE, Chan FY, Colditz PB. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD004075.

55. Dildy GA, Thorp JA, Yeast JD, Clark SL. The relationship between oxygen saturation and pH in umbilical blood: implications for intrapartum fetal oxygen saturation monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:682-687.

56. Kuhnert M, Seelbach-Goebel B, Butterwegge M. Predictive agreement between the fetal arterial oxygen saturation and fetal scalp pH: results of the German multicentre study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 330-335.

57. Colditz PB, Begg LM, East CE. Fetal pulse oximetry: instrumentation and recent clinical experience. *Clin Perinatol* 1999; 26: 869-80.

58. Garite TJ, Dildy GA, McNamara H, Nageotte MP, Boehm FH, Dellinger EH, et al. A multicenter controlled trial of fetal pulse oximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1049-58.

59. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 258, September 2001. Fetal pulse oximetry. *Obstet Gynecol* 2001; 98:523-4.

60. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 326, 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstet Gynecol* 2005;106:1469-70.

61. Turner MJ. Uterine rupture. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 69-79.

62. Leung AS, Leung EK, Paul RH. Uterine rupture after previous cesarean delivery: maternal and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 945-950.

63. Gregory KD, Korst LM, Cane P, Platt LD, Kahn K. Vaginal birth after cesarean and uterine rupture rates in California. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 985-989.

64. Yap OWS, Kim E, Laros R K. Maternal and neonatal outcomes after uterine rupture in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1576-1581.

65. Bujold E, Gauthier R.J. Neonatal morbidity associated with uterine rupture: What are the risk factors? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:311-314.

66. Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2002; 100:749-53.

67. Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterine rupture: Risk factors and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1042-1046.

68. Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterine rupture: differences between a scarred and an unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 425-9.

69. Pettersson KW, Grunewald C, Thomassen P. Uterine rupture and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:1337-41.

-
70. Rageth JC, Juzi C, Grossenbacher H. Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. Swiss Working Group of Obstetric and Gynecologic Institutions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 332-7.
71. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labour among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345: 3-8.
72. Guise J-M, McDonagh MS, Osterweil P, Nygren P, Chan BKS, Helfand M. Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous caesarean section. *BMJ* 2004; 329:19-23.
73. McMahon MJ, Luther ER, Bowes WA Jr, Olshan AF. Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section. *N Engl J Med* 1996; 335: 689-95.
74. Smith GC, Pell JP, Pasupathy D, Dobbie R. Factors predisposing to perinatal death related to uterine rupture during attempted vaginal birth after caesarean section: retrospective cohort study. *BMJ* 2004; 329:375.
75. Shipp TD, Zelop C, Repke JT, Cohen A, Caughey AB, Lieberman E. The association of maternal age and symptomatic uterine rupture during a trial of labor after prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 585-8.
76. Smith GCS, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Risk of perinatal death associated with labor after previous cesarean delivery in uncomplicated term pregnancies. *JAMA* 2002; 287: 2684-2690.
77. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88:309-18.
78. Raymond EG, Mills JL. Placental abruption. Maternal risk factors and associated fetal conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72: 633-9.
79. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15: 290-7.
80. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332-7.
81. Budde MP, De Lange TE, Dekker GA, Chan A, Nguyen AM. Risk factors for placental abruption in a socio-economically disadvantaged region. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:687-93.
82. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hadar A, Gortzak-Uzan L, Katz M, Mazor M. Placental abruption in term pregnancies: clinical significance and obstetric risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13:45-9.
83. Robertson L, Greer I. Thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:113-6.
84. Procházka M, Lubuský M, Slavík L, Hrachovec P, Zielina P, Kudela M, Lindqvist PG. Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 297-301.
85. Naeye RL, Harkness WL, Utts J. Abruption placentae and perinatal death: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:740-746.
86. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282: 1646-1651.
87. Salihi HM, Bekan B, Aliyu M, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruption placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 198-203.
88. Pitaphrom A, Sukcharoen N. Pregnancy outcomes in placental abruption. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1572-8.
89. Murphy DJ, MacKenzie IZ. The mortality and morbidity associated with umbilical cord prolapse. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 826-830.
90. Panter Kr, Hannah ME. Umbilical cord prolapse: so far so good? *Lancet* 1996; 347:74.
91. Dilbaz B, Ozturkoglu E, Dilbaz S, Ozturk N, Sivaslioglu A, Haberal A. Risk factors and perinatal outcomes associated with umbilical cord prolapse. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 104-107.
92. Qureshi N.S, Taylor D.J, Tomlinson A.J. Umbilical cord prolapse. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 86:29-30.

-
93. Uygur D, Kis S, Tuncer R, Özcan FS, Erkaya S. Risk factors and perinatal outcomes associated with umbilical cord prolapse. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 78:127-130.
94. Kahana B, Sheiner E, Levy A, Lazer S, Mazor M. Umbilical cord prolapse and perinatal outcome. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 84:127-132.
95. Roberts WE, Martin R.W, Roach H.H, Perry K.G, Martin J. M, Morrison J.C. Are obstetric interventions such as cervical ripening, induction of labor, amnioinfusion, or amniotomy associated with umbilical cord prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1181-5.
96. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1158-69.
97. Fletcher SJ, Parr MJA. Amniotic fluid embolism: a case report and review. *Resuscitation* 2000; 43: 141-146.
98. Abenheim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:49.e1-8.
99. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* 2006; 368: 1444-8.
100. Price TM, Baker VV, Cefalo RC. Amniotic fluid embolism. Three case reports with a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40: 462-475.
101. Perdrix C, Gioanni G, Delest A, Constantopoulos P. Embolie de liquide amniotique rapidement fatale. Extraction par césarienne d'un enfant vivant sans séquelles neurologiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004; 23 :912-916.
102. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32: 260-7.
103. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 1996; 98: 141-2.
104. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, and American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics* 2006; 117: 1444-1447.
105. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 65-70.
106. Lopriore E, van Burk F, Walther F, Amount J. Correct use of the Apgar score for resuscitated and intubated newborn babies: questionnaire study. *BMJ* 2004; 329: 143-144.
107. Suidan JS, Young BK. Outcome of fetuses with lactic acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 150: 33-37.
108. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ* 1988; 297: 24-27.
109. Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 2021-8.
110. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981; 68: 36-44.
111. Odd DE, Rasmussen F, Gunnell D, Lewis G, Whitelaw A. A cohort study of low Apgar scores and cognitive outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F115-F120.
112. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 1:67-9.
113. Adamson SJ, Alessandri LM, Badawi N, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley F. Predictors of neonatal encephalopathy in full term infants. *BMJ* 1995; 311: 598-602.
114. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1554-8.
115. American College of Obstetrics and Gynecology. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive Summary. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 780-781.

-
116. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001; 138: 798-803.
117. Moster D, Lie RT, Markestad. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F16-F21.
118. Ellenberg JH, Nelson KB. Cluster of perinatal events identifying infants at high risk for death or disability. *J Pediatr* 1988; 113: 546-52.
119. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of the newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 467-471.
120. Mercuri E, Rutherford M, Barnett A, Foglia Chr, Haataja L, Counsell S, Cowan F, Dubowitz L. MRI lesions and infants with neonatal encephalopathy. Is the Apgar score predictive? *Neuropediatrics* 2002; 33: 150-156.
121. Caravale B, Allemand F, Libenson MH. Factors predictive of seizures and neurologic outcome in perinatal depression. *Pediatr Neurol* 2003; 29:18–25.
122. Saugstad OD, Ramji S, Rootwelt T, Vento M. Response to resuscitation of the newborn: Early prognostic variables. *Acta Paediatr* 2005; 94: 890-895.
123. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 1981;98: 112-7.
124. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen Ao. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics* 1998; 102: e1.
125. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995; 127: 786-793.
126. Nagel HTC, Vandenbussche FPHA, Oekpes D, Jennekens-Schinkel A, Laan LAEM, Bennebroek Gravenhorst J. Follow-up of children born with an umbilical arterial blood pH < 7. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1758-64.
127. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins J, Witlin A, Zlatnik F, et al. Association between umbilical cord gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:867-71.
128. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1081-7.
129. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1391-4
130. Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1030-4.
131. Toh VC. Early predictors of adverse outcome in term infants with post-asphyxial hypoxic ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2000; 89: 343-7.
132. Van der Berg PP, Nelen WLDM, Jongsma HW, Nijland R, Kolee LAA, Nijhuis HW, et al. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH < 7.00. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1152-7.
133. Belai YI, Goodwin TD, Durand M, Greenspoon JS, Paul RH, Walther FJ. Umbilical arteriovenous PO₂ and PCO₂ differences and neonatal morbidity in term infants with severe acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:13-19.
134. Johnson JWC, Richards DS. The etiology of fetal acidosis as determined by umbilical cord acid-base studies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 274-82.
135. Martin GC, Green RS, Holzman IR. Acidosis in newborns with nuchal cords and normal Apgar scores. *J Perinatol* 2005; 25: 162-165.
136. da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg J-L. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000; 89: 320-323.
137. Chou YH, Tsou Yau KI, Wang PJ. Clinical application of the measurement of cord plasma lactate and pyruvate in the

-
- assessment of high-risk neonates. *Acta Paediatr* 1998; 87: 764-768.
138. Esqué MT, Baraibar R, Figueras J, Mauri E, Moretones MG, Padula C, Posa J, Zuásnabar MA. Multicenter study of asphyxia neonatorum. *An Esp Pediatr* 1985;23:542-50.
139. Ekert P, Perlman M, Steinlin M, Hao Y. Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. *J Pediatr* 1997, 131: 613-617.
140. Nagdyman N, Kömen W, Ko HK, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2001;49: 502-6.
141. King TA, Jackson GL, Josey S, Vedro DA, Hawkins H, MacHugh Burton K et al. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr* 1998; 132: 624-629.
142. Shankaran S. Identification of term infants at risk of neonatal morbidity. *J Pediatr* 1998; 132: 571-572.
143. Shah PS, Raju NV, Perlman M. Recovery of metabolic acidosis in term infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2003; 92: 941-947.
144. Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics* 1996; 97: 456-62.
145. Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 155-172.
146. Ferber A, Fridel Z, Weissmann-Brenner A, Minior VK, Divon MY. Are elevated fetal nucleated red blood cell counts an indirect reflection of enhanced erythropoietin activity? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1473-1475.
147. Ferber A, Minior VK, Bornstein E, Divon MY. Fetal "nonreassuring status" is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1427-9.
148. Hermansen MC. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84: F211-215.
149. Phelan JP, Martin GI, Korst LM. Birth asphyxia and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2005; 32: 61-76.
150. Naeye RL. Can meconium in the amniotic fluid injure the fetal brain? *Obstet Gynecol* 1995; 86: 720-724.
151. Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS. Nucleated red blood cells as a marker of acidemia in term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 196-201.
152. Buonocore G, Perrone S, Gioia D. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1500-5.
153. Ferber A, Grassi A, Akyol D, O'Reilly-Green C, Divon MY. The association of fetal heart rate patterns with nucleated red blood cell counts at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1228-30.
154. Roca González AM, López Santiveri A, de la Rosa de los Ríos C, Rodríguez Miguélez, JM, Figueras Aloy J, Jiménez González R. Non-neurologic manifestations in hypoxic-ischemic disease in newborn infants. *An Esp Pediatr* 1992;36:201-3.
155. Türker G, Babaoglu K, Gökalp AS, Sharper, Zengin E, Engin Arisoy A. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biol Neonate* 2004; 86: 131-137.
156. Leviton A, Nelson KB. Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 85-90.
157. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Permberton PJ, Stanley FJ. Antepartum risks factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1549-1553.
158. Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN, Valk, J. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatr* 2000; 31: 128-136.
159. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, Meiners LC, Dubowitz LMS, de Vries LS. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 736-42.

-
160. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005; 146: 453-60.
161. Myers RE. Two patterns of brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 112:246-76.
162. Pasternak, JF, Gorey MY. The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 391-398.
163. Perlman JM. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: is there a link? *Clin Perinatol* 2006; 33: 335-53.
164. Myers RE. Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. *Adv Neurol* 1975; 10: 223-34.
165. Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, Ward P, Allsop J, Counsell S, Cowan F. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 582–592.
166. Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system. II. Lesions associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1991; 87:431-8.
167. Roland EH, Poskitt K, Rodriguez E, Lupton BA, Hill A. Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury: clinical features and neuroimaging. *Ann Neurol* 1998; 44: 161-166.
168. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, Ferriero DM. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19: 143-9.
169. Kaufman SA, Miller SP, Ferriero DM, Glidden DH, Barkovich AJ, Partridge JC. Encephalopathy as a predictor of magnetic resonance imaging abnormalities in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 342-6.
170. Korst LM Phelan JP, Wang YM, Martin GI, Ahn MO. Acute fetal asphyxia and permanent brain injury: a retrospective analysis of current indicators. *J Matern Fetal Neonatal Med* 1999; 8: 101-106.
171. García-Alix A, Martínez Biarge M. Neuroprotección mediante hipotermia moderada en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr Contin* 2005; 3:357-60.
172. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100: 1004-1013.
173. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, Reynolds EO, Stewart AL. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 718-725.
174. Lorek A, Takey Y, Cady EB, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994; 36: 699-706.
175. Wagner CL, Eicher DJ, Katikaneni LD, Barbosa E, Holden KR. The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia? *Pediatr Neurol* 1999; 21:429-443.
176. Thoresen M, Wyatt JS. Keeping a cool head, posthypoxic hypothermia –an old idea revisited. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1019-1033.
177. Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:111-115.
178. Fukuda H, Tomimatsu T, Watanabe N, et al. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2001; 910: 187-191.
179. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitoxins. *Neuroreport* 1997; 8: 3359-3362.
180. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311pub2.
181. Hoehna T, Hansmann G, Bührer C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates.

Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* 2008; 78:7-12.

182. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2006; 91: F127-31

183. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC Pediatr* 2007;7: 30.

184. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:951-8.

185. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33:696-705.

186. García-Alix A. Morbilidad neurológica en el recién nacido a término con marcadores de estrés fetal intraparto. Tesis Doctoral. 1990, Universidad Autónoma de Madrid.

187. Fenichel, GM. Hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn. *Arch Neurol* 1983; 40: 261-266.

188. Dubowitz LMS: Neurological assessment of the full term and preterm newborn infant. En Harel S, Analstosiow NY (Eds). *The at-risk infant: Psycho/social/medical aspects*. Baltimore, Paul H Brooks 1985:185-196.

189. Levene, ML, Kornberg, J., Williams THC. The incidence and severity of postasphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum. Dev* 1985; 11: 21-26.

190. Hill A. Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term newborn. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 317-325.

191. Amiel-Tison, C., Ellison, P. Birth asphyxia in the full-term newborn: Early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 671-682.

192. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barkovich AJ, Ferriero DM, Partridge JC. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 93-99.

193. García-Alix A, García-Muñoz F. El examen clínico en la evaluación del daño neurológico del recién nacido. *Revista Latinoamericana de Neonatología* 1999; S1: 247-254.

194. García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93: 234-240.

195. Martín-Ancel A, García-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabañas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics* 1997; 100: 789-794.

196. Robertson CM, Finer NN. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 473-484.

197. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 256-60.

198. Jiménez González R, Figueras Aloy J, Cañadell Villaret D, Botet Mussons F, Cruz Hernández M. Prognosis factors in hypoxic-ischemic encephalopathy in full term infants. *An Esp Pediatr* 1989; 31:189-95.

199. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F380-F387.

200. Robertson CM, Finer NN. Educational readiness of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Dev Behav Pediatr* 1988;9: 298-306.

201. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989;114: 753-60.

202. Barnett AL, Mercuri E, Rutherford M, Haataja L, Frisone MF, Henderson SE, Cowan F, Dubowitz L. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics* 2002; 33: 242-248.

-
203. Barnett AL, Guzzetta A, Mercuri E, Henderson SE, Haataja L, Cowan F, Dubowitz L. Can the Griffiths scales predict neuromotor and perceptual-motor impairment in term infants with neonatal encephalopathy? *Arch Dis Child* 2004;89: 637-643.
204. Gadian DG, Aicardi J, Watkins KE, Porter DA, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischemic injury. *Brain* 2000; 123: 499-507.
205. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989;114: 753-60.
206. Mercuri E, Haataja L, Guzzetta A, Anker S, Cowan F, Rutherford M, Andrew R, Braddick O, Cioni G, Dubowitz L, Atkinson J. Visual function in term infants with hypoxic-ischaemic insults: correlation with neurodevelopment at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80: F99-F104.
207. Mencher LS, Mencher GT. Neonatal asphyxia, definitive markers and hearing loss. *Audiology* 1999; 38:291-295.
208. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 1193-1198.
209. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2005;32: 241-247.
210. Siegel, MJ., Sackelford, G.D., Perlman, JM et al: Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: Diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. *Radiology* 1984; 152: 395-399.
211. Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol* 2000; 5: 127-140.
212. Rutherford M, Pennock J, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LMS, Edwards D. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998, 102: 323-328.
213. Hüppi, PS. Advances in postnatal neuroimaging: relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol* 2002; 29:827-56.
214. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferreiro DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 427-438.
215. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child* 1996; 75: F145-F151.
216. Belet N, Belet U, Incesu L, Uysal S, Özinal S, Keskin T, Sunter AT, Küçüködük S. Hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation of serial MRI and outcome. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 267-274.
217. Rutherford M. The asphyxiated term infant. En: MRI of the neonatal brain. Elsevier Science Limited. Londres, 2002.
218. Barkovich AJ, Baranski K, Vigneron D, Partridge JC, Hallam DK, Hajnal BL, Ferreiro DM. Proton MR spectroscopy for the evaluation of brain injury in asphyxiated, term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1399-1405.
219. Miller S, Newton N, Ferreiro D, Partridge J, Glidden D, Banwell A. MRS predictors of 30-month outcome following perinatal depression: role of socio-economic factors. *Pediatr Res* 2002; 52: 71-77.
220. Khong PL, Tse C, Wong IYC, Lam BCC, Cheung PT, Goh WHS, Kwong NS, Ooi GC. Diffusion-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: association with neuromotor outcome at 18 months of age. *J Child Neurol* 2004; 19: 872-881.
221. L'Abée C, de Vries LS, van der Grond J, Groenendaal F. Early diffusion-weighted MRI and H-magnetic resonance spectroscopy in asphyxiated full-term neonates. *Biol Neonate* 2005, 88: 306-312.
222. Hanrahan JD, Azzopardi D, Cowan FM, Rutherford MA, Cox IJ, Edwards AD. Persistent increases in cerebral lactate concentration after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998; 44: 304-311.
223. Robertson N, Cox J, Cowan F, Counsell SJ, Azzopardi D, Edwards AD. Cerebral intracellular lactic acidosis persisting months after neonatal encephalopathy measured by magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1999; 46: 287-296.

224. Boichot C, Walker PM, Durand C, y cols. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2006; 239: 839-848.
225. Selton D, André M. Prognosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns-value of neonatal electroencephalography. *Neuropediatrics* 1997; 28: 276-280.
226. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, Cioni G, Dubowitz L. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001; 107: 461-468.
227. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 72: F34-F38.
228. Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, Uiterwaal CSPM, van Huffelen KC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002; 109: 772-779.
229. Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res* 2004; 55: 1026-1033.
230. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103: 163-1271.
231. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F19-23.
232. Shalak L, Laptok AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111: 351-357.
233. Thorngren-Jerneck K, Hellstrom-Westas L, Ryding E, Rosen I. Cerebral glucose metabolism and early EEG/aEEG in term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2003; 54:854-60.
234. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LGM, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries L. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005; 115: 327-332.
235. van Rooij LGM, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries L. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F245-251.
236. Whyte HEA. Visual-evoked potentials in neonates following asphyxia. *Clin Perinatol* 1993, 20: 453-462.
237. Groenendaal F, de Vries L. Selection of babies for interventions after birth asphyxia. *Semin Neonatol* 2000; 5: 17-32.
238. Jiang ZD, Brosi DM, Wang J, Xu X, Chen GQ, Shao XM, Wilkinson AR. Time course of brainstem pathophysiology during first month in term infants after perinatal asphyxia, revealed by MLS BAER latencies and intervals. *Pediatr Res* 2003; 54: 680-7.
239. Jiang ZD, Yin R, Shao XM, Wilkinson AR. Brain-stem auditory impairment during the neonatal period in term infants after asphyxia: dynamic changes in brain-stem auditory evoked response to clicks of different rates. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115: 1605-15.
240. Taylor MJ, Murphy WJ, Whyte HE. Prognostic reliability of somatosensory and visual evoked potentials of asphyxiated term infants. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 507-515.
241. de Vries LS. Somatosensory-evoked potentials in term neonates with postasphyxial encephalopathy. *Clin Perinatol* 1993, 20:463-482.
242. Muttitt SC, Taylor MJ, Kobayashi JS, MacMillanL, Whyte SE. Serial visual evoked potentials and outcome in term birth asphyxia. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 86-90.
243. Taylor MJ. Visual evoked potentials. En: Eyre JA (Ed). *The Neurophysiological Examination of the Newborn Infant.* Clinics

in *Developmental Medicine* N° 120. Mac Keith Press. Blackwell Scientific Publications Ltd, Oxford 1992: 93-111.

244. Kato T, Watanabe K. Visual evoked potential in the newborn: Does it have predictive value. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 459-463.

245. Garcia-Alix A, Quero J. Brain specific proteins as predictors of outcome in asphyxiated term infants. *Acta Paediatr* 2001;90: 1103-1105.

246. Vilanova JM, Figueras-Aloy J, Roselló J, Gómez G, Gelpi E, Jiménez R. Arachidonic acid metabolites in CSF in hypoxic-ischaemic encephalopathy of newborn infants. *Acta Paediatr* 1998;87:588-92.

247. Riikonen RS, Korhonen LT, Lindholm DB. Cerebrospinal nerve growth factor- a marker of asphyxia? *Pediatr Neurol* 1999; 20: 137-141.

248. Riikonen RS, Kero PO, Simell OG. Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid in neonatal asphyxia. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 37-40.

249. Hagberg H, Thornberg E, Blennow M, Kjellmer I, Lagercrantz H, Thiringer K, Hamberger A, Sandberg M. Excitatory amino acids in the cerebrospinal fluid of asphyxiated infants: relationship to hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1993; 82: 925- 929.

250. Shi Y, Pan F, Li H, Pan J, Qin S, Shen C. Role of carbon monoxide and nitric oxide in newborn infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106:1447-1451.

251. Martínez-Orgado J, Fernández-Frutos B, González R, Fernández-López D, Urigüen L, Romero E, Moro M, Bonet B, Viveros MP. Neuroprotective effect of L-Arginine in a newborn rat model of acute severe asphyxia. *Biol Neonate* 2005; 88: 291-298.

252. Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: F39-F42.

253. Blennow M, Sävman K, Thoresen M, Rosengren L. Brain specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1171-1175.

254. Tekgul H, Yalaz M, Kutukculer N, Ozbek S, Kose T, Akisu M, Kultursay N, Gokben S. Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 326-332.

255. Nagdyman N, Grimmer I, Scholz T, Müller C, Obladen M. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2003; 54: 270-275.

256. Çeltik C, Acunaş B, Öner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2004; 26: 398-402.

257. Verdú Pérez A, Falero MP, Arroyos A, Estevez F, Felix V, López Y, Pantoja A, Ureta A. Blood neuronal specific enolase in newborns with perinatal asphyxia. *Rev Neurol* 2001, 32: 714-717.

258. de Praeter C, Vanhaesebrouck P, Govaert P, Delanghe J, Leroy J. Creatine kinase isoenzyme BB concentrations in the cerebrospinal fluid of newborns: relationship to short-term outcome. *Pediatrics* 1991; 88: 1204-1210.

259. Sweet DG, Bell AH, McClure G, Wallace IJC, Shields MD. Comparison between creatine kinase brain isoenzyme (CKBB) and Sarnat score for prediction of adverse outcome following perinatal asphyxia. *J Perinat Med* 1999; 27: 478-483.

260. Fernández F, Verdú A, Quero J, Perez-Higueras A. Serum CKP-BB isoenzyme in the assessment of brain damage in asphyxiated term infants. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 914-918.

261. Wirts JW, Duyn AEJ, Geraerts SD, Preijer E, Diemen-Steenvoorde JAAM, Schagen van Leeuwen JH, Haas FJLM, Gerritsen WBM, de Boer A, Leusink JA. S100 protein content of umbilical cord blood in healthy newborns in relation to mode of delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F67-F69.

262. Thorngren-Jerneck K, Alling C, Herbst A, Amer-Wahlin I, Marsal K. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2004; 55: 406-412.

263. Blennow M, Hagberg H, Rosesgren L. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res* 1995; 37: 260-264.
264. Perlman JM, Tack ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship with neurologic outcome. *J Pediatr* 1988; 113: 875-879.
265. Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 688-91.
266. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 152-155.
267. Carter BS, McNabb F, Merenstein GB. Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1998; 132: 619-23.
268. Bartrons J, Figueras J, Jiménez R, Gaya J, Cruz M. Vasopressin in cerebrospinal fluid of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Preliminary report. *J Perinat Med* 1993; 21:399-403.
269. Günes T, Adnan Öztürk M, Muradaldı Köklü S, Narin N, Köklü E. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1638-1643.
270. Esqué-Ruiz MT, Figueras-Aloy J, Salvia-Roigés MD, Carbonell-Estrany X. Blood ammonia and transaminases in full term infants suffering from perinatal asphyxia. *Rev Neurol* 2003; 36:801-5.
271. Ilves P, Kiisk M, Soopöld T, Talvik T. Serum total magnesium and ionized calcium concentrations in asphyxiated term newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2000; 89: 680-685.
272. Yoneda S, Satoshi I, Kobayashi K, Kato E, Maruyama Y, Maruyama H, Sumida R, Sakai M, Ikenoue T, Saito S. Low adjusted serum ionized calcium concentration shortly after birth predicts poor outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Obstet Gynecol Res* 2005; 31: 57-64.
273. Volpe J.J.: Hypoxia-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. En: *Neurology of the newborn*. 4th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000: 331-394.
274. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004; 114: 361-366.
275. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. Electronic monitoring guidelines: Research guidelines for interpretation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1385-1390.
276. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in weight, length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966;37:403-8.
277. García-Alix A, Cabañas F, Quero J. Coma en el recién nacido. En: Casado Flores J y Serrano A. (ed), Coma en Pediatría. Diagnóstico y tratamiento. Diaz de Santos, S.A. 1997: 167-176.
278. García-Alix A, García-Muñoz F. Coma en el recién nacido. Tópicos en Neonatología II. Raspal F, Demestre X (Editores). E.A.S.Q. Barcelona 2000: 167-194.
279. McDonald SD, Vermeulen MJ, Ray JG. Risk of fetal death associated with maternal drug dependence and placental abruption: a population-based study. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 556-9.
280. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al., for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004;351:2581-9.
281. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109:73-81
282. Sheiner E, Levy A, Katz M, Hershkovitz R, Leron E, Mazor M. Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 366-369.
283. Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BWJ, Buitendijk SE, van der Pal-de-Bruin KM. Male predominance in fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1605-7.

-
284. Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, Cowan FM. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121; 906-914.
285. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999;20:519-29.
286. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet*. 2000;356: 1375–1383.
287. Ayromlooi J, Tobias M, Berg P. Correlation of ominous fetal heart rate pattern and scalp blood pH with one-minute Apgar score. *Int J Gynaecol Obstet* 1979; 17:185-9.
288. Sykes GS, Molloy PM, Johnson P, Stirrat GM, Turmull AC. Fetal distress and the condition of newborn infants. *BMJ* 1983; 287: 943-945.
289. Curzen P, Bekir JS, McLintock DG, Patel M. Reliability of cardiocotography in predicting baby's condition at birth. *BMJ* 1984; 289: 1345-1347.
290. Primhak RA, S M Herber SM, Whincup G, Milner RDG. Which deliveries require paediatricians in attendance? *BMJ* 1984; 289: 15-17.
291. Briozzo L, Martinez A, Nozar M, Fiol V, Pons J, Alonso J. Tocolysis and delayed delivery versus emergency delivery in cases of non-reassuring fetal status during labor. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:266-73.
292. Murphy DJ, Koh DK. Cohort study of the decision to delivery interval and neonatal outcome for emergency operative vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:145.e1-7.
293. Massoud M, Giannesi A, Amabile N, Manevy M, Geron G, Gaucherand P. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: an observational study in 1889 patients in the French center of Edouard Herriot, Lyon. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:819-24.
294. Voit T, Lemburg P. Damage of thalamus and basal ganglia in asphyxiated full-term neonates. *Neuropediatrics* 1987;18: 176-181.
295. Hagberg H, Dammann O, Mallard C, Leviton A. Preconditioning and the developing brain. *Semin Perinatol* 2004; 28: 389-395.
296. American College of Obstetrics and Gynecology, Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy; American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003.
297. Phelan JP, Ahn MO, Korst LM. Intrapartum fetal asphyxia brain injury with absent multiorgan system dysfunction. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 19-22.
298. Figueras Aloy J, Roca González A, López Santiveri A, de la Rosa de los Ríos C, Jiménez González R. Neurologic sequelae of hypoxic-ischemic encephalopathy. *An Esp Pediatr* 1992; 36:115-20.
299. Stanley FJ, Blair E, Hockey A, Petterson B, Watson L. Spastic quadriplegia in Western Australia: a genetic epidemiological study. I: Case population and perinatal risk factors. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:191-201.
300. Rosenbloom L. Dyskinetic cerebral palsy and birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:285-9.
301. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179: 507-513.
302. Rutherford MA, Pennock JM, Murdoch-Eaton DM, Cowan FM, Dubowitz LM. Athetoid cerebral palsy with cysts in the putamen after hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1992;67:846-50.
303. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 398-407.
304. Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxial impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F454-F459.

305. Groennendaal F, de Vries L. Selection of babies for interventions after birth asphyxia. *Semin Neonatol* 2000;5: 17-32.

306. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5:3-16.



GLOSARIO



8. GLOSARIO

Abruptio de placenta. Separación parcial o total de la placenta, normalmente inserta en la pared uterina, en cualquier momento antes del nacimiento.

Aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal. Incrementos en la frecuencia cardíaca que ocurren en menos de 30 segundos (desde su inicio hasta el punto más alto). Las aceleraciones se producen en el feto como resultado de la activación transitoria del sistema nervioso simpático frente a un estímulo: contracciones uterinas, movimientos o estimulación directa del feto. Dos aceleraciones de 15 latidos por minuto durante un periodo de 20 minutos de registro, se consideran como signo de reactividad fetal y son reflejo de la integridad de su sistema nervioso.

Acidosis fetal. pH en muestra de sangre de cuero cabelludo fetal inferior a 7,20. Se considera así mismo patológica la lactacidemia fetal superior a 4,8 mmol/l de lactato en el mismo tipo de muestra.

Acidosis perinatal. Estrictamente, es la presencia de un pH en arteria umbilical inferior a 7,20; sin embargo, en la práctica clínica se considera que la acidosis es patológica o significativa cuando el pH es inferior a 7,00, especialmente en presencia de un déficit de bases igual o superior a 12 mmol/l.

Afectación multisistémica hipóxico-isquémica. Disfunción clínica o en las pruebas de laboratorio que se produce en dos o más órganos o sistemas tras un episodio de asfixia perinatal, como resultado de la disminución del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno que ocurre como consecuencia de la propia agresión hipóxico-isquémica y de la redistribución vascular que se produce en el feto en respuesta a la misma.

Asfixia perinatal. Agresión que sufre el feto o el recién nacido debida a la ausencia de oxígeno (hipoxia) y/o al déficit de perfusión tisular (isquemia) de diferentes órganos. El término *asfixia* se refiere específicamente a la interrupción en el intercambio gaseoso, que se manifiesta como hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por hipoperfusión tisular. En el terreno de la práctica clínica, el término asfixia perinatal se restringe a

aquellos recién nacidos con indicadores perinatales de agresión hipóxico-isquémica (alteraciones en el registro cardiotocográfico, evento centinela, bajas puntuaciones en el test de Apgar, acidosis fetal, umbilical o en los primeros minutos de vida, fracaso para iniciar movimientos respiratorios espontáneos) y que muestran además clínica neurológica precoz.

Asfixia parcial prolongada. Modelo de asfixia fetal logrado en experimentación animal mediante reducción en el flujo útero-placentario o mediante oclusión parcial del cordón umbilical, y que se caracteriza por producir edema cerebral y lesionar preferentemente la corteza cerebral y la sustancia blanca, especialmente en la región parasagital.

Asfixia total. Modelo de asfixia fetal realizado en experimentación animal y obtenida mediante oclusión completa del cordón umbilical durante 10 minutos y que se caracteriza por lesionar sobre todo los núcleos basales, el tálamo (especialmente núcleos posterior y ventrolateral), el hipocampo, el tronco del encéfalo (tubérculos cuadrigéminos, oliva superior, núcleos sensitivos del trigémino) y la médula espinal.

Asfixia recurrente. Modelo animal de asfixia fetal que se consigue a través de agresiones hipóxico-isquémicas de 5 minutos de duración, repetidas cada 30 minutos; o de 2 minutos repetidas cada 5 minutos. En este modelo, el grado de necrosis neuronal, así como la intensidad de los cambios hemodinámicos (hipotensión, acidosis) es mayor que en el caso de los otros modelos, lo que sugiere que este tipo de agresión tiene un efecto acumulativo. La lesión predominante se observa en el núcleo estriado, y en menor medida, en la corteza parasagital, tálamos y cerebelo.

Bradycardia fetal. Frecuencia cardíaca fetal inferior a 110 latidos por minuto. La frecuencia cardíaca basal entre 90 y 110 latidos por minutos, con un patrón de variabilidad normal, es propia de fetos posmaduros y no es patológica. Se considera patológica la disminución en la frecuencia basal en al menos 15 latidos por minuto respecto a la frecuencia de base, con una duración

mayor o igual a 2 minutos (desaceleración prolongada).

Cohorte. Conjunto de individuos de una población que comparten una misma experiencia de un suceso, generalmente la exposición a un mismo factor de riesgo.

Creatin-kinasa isoenzima-BB (CK-BB). Marcador bioquímico de daño cerebral que se eleva en líquido cefalorraquídeo en presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular e infección del sistema nervioso central.

Desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal.

Son descensos transitorios de la frecuencia cardiaca que aparecen en relación con las contracciones uterinas o de forma espontánea. Según su relación con la contracción uterina pueden ser clasificadas como desaceleraciones precoces, tardías o variables.

Desaceleración precoz. Disminución transitoria y gradual en la frecuencia cardiaca fetal, con retorno a la frecuencia de base, y que se da en asociación con una contracción uterina. El punto más bajo coincide con el más alto de la contracción. No tienen significado patológico.

Desaceleración tardía. Disminución transitoria y gradual en la frecuencia cardiaca fetal, con retorno a la frecuencia de base, y que se da en asociación con una contracción uterina. El inicio, punto más bajo y recuperación tienen lugar después del comienzo, punto más alto y final de la contracción, respectivamente. Están producidas por una insuficiencia útero-placentaria, que origina un descenso transitorio en el suministro de sangre en el espacio vellositario y por tanto, un descenso en la oxigenación fetal.

Desaceleración variable. Disminución abrupta en la frecuencia cardiaca fetal, de 15 o más latidos por minuto, de duración mayor o igual a 15 segundos, pero menor de 2 minutos. Estas desaceleraciones son variables en cuanto a su duración, intensidad y momento de aparición. Se originan por la compresión del cordón umbilical. Las desaceleraciones variables son las desaceleraciones más frecuentes observadas en los registros, y se asocian generalmente con un pronóstico favorable, pero si son persistentes pueden conducir a acidosis fetal. Las desaceleraciones variables son de mal pronóstico si se acompañan de una reducción o pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca basal.

Embolismo de líquido amniótico. Síndrome obstétrico

que aparece de forma súbita durante el embarazo, el parto o el postparto inmediato, y que se caracteriza por colapso cardiovascular, disnea, cianosis, edema agudo de pulmón o parada respiratoria, pérdida de conciencia, convulsiones, coagulación intravascular diseminada, fallo renal, y respuesta sistémica inflamatoria con fallo multiorgánico. Aunque la fisiopatología del ELA no es bien conocida, se cree que el factor desencadenante es el paso de líquido amniótico a través del lecho venoso placentario a la circulación materna.

Encefalopatía neonatal. Síndrome clínico definido por la presencia de disfunción neurológica durante la primera semana de vida.

Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. Constelación de signos neurológicos presentes en el recién nacido a término durante el periodo neonatal tras un episodio de asfixia perinatal. La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es un síndrome de gravedad variable que se caracteriza por deterioro en la alerta y la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, alteraciones en los reflejos y ocasionalmente, convulsiones.

Enolasa neuronal específica (ENE). Proteína que se encuentra en el citosol de las neuronas y cuya concentración se incrementa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tras una agresión hipóxico-isquémica y en otros procesos que afecten al metabolismo neuronal. En recién nacidos con EHI, los niveles de ENE en LCR guardan relación con la gravedad de la encefalopatía y con la evolución neurológica posterior.

Especificidad de un test diagnóstico. Proporción de pacientes sin la enfermedad que tienen un resultado negativo en el test.

Estado fetal no tranquilizador. Situación en la que el registro cardiotocográfico se aleja de los patrones normales de frecuencia cardiaca fetal o en la que constata acidosis fetal (pH < 7,20) en una muestra de sangre de cuero cabelludo. Este término pone de manifiesto la incertidumbre que existe acerca de la integridad de la homeostasis fetal en un momento dado, y no indica de forma taxativa que exista una alteración ni la gravedad o trascendencia de ésta.

Estudio de cohortes. Estudio epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal prospectivo o

retrospectivo, en el que los individuos que componen los grupos de estudio se seleccionan en función de la presencia de una determinada característica o exposición a un factor de riesgo. Estos individuos no tienen al principio del estudio la enfermedad de interés y son seguidos durante un cierto periodo de tiempo para observar la frecuencia con que la enfermedad aparece en cada uno de los grupos.

Evento hipóxico centinela. Acontecimiento hipóxico agudo capaz de originar una lesión neurológica hipóxica en un feto previamente sano y sin compromiso hipóxico crónico.

Fase primaria del daño cerebral. Fracaso energético primario que tiene lugar inmediatamente tras la agresión hipóxico-isquémica a consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno, glucosa y otros substratos al cerebro. Se produce una reducción de los depósitos de fosfatos de alta energía (ATP) y fosfocreatina y acidosis tisular marcada. El fracaso energético primario da lugar a una pérdida de la homeostasis iónica de la membrana de las células neurales con liberación y alteración en la recaptación de aminoácidos excitotóxicos, lo que conduce a edema citotóxico y a un incremento de la concentración de calcio intracelular que activa diversas cascadas bioquímicas que incluyen lipasas, proteasas y endonucleasas, lo que conduce a la muerte celular.

Fase latente. Periodo de tiempo que tiene lugar tras la reperusión cerebral en una agresión hipóxico-isquémica, y que se caracteriza por la resolución transitoria del edema citotóxico y por la recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro. Coincide temporalmente con la llamada *ventana terapéutica* y su duración es variable, pero probablemente no se prolongue más allá de 6-8 horas.

Fase secundaria o tardía. Periodo de tiempo tras la fase latente durante el cual se produce un deterioro del metabolismo oxidativo que puede extenderse varios días. Durante esta fase tienen lugar una serie de reacciones bioquímicas, celulares y moleculares en cascada que extienden y agravan el daño y que conducen a lesión del tejido nervioso en forma de infarto tisular, necrosis neuronal selectiva y apoptosis. La magnitud del fracaso energético secundario se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad

ulterior y con la alteración del crecimiento cerebral.

Frecuencia cardiaca fetal basal. Frecuencia cardiaca fetal media durante un periodo de 10 min, excluyendo cambios periódicos o episódicos, periodos de gran variabilidad, y periodos de FCF basal que difieran en más de 25 latidos por minuto.

Ganglios basales (núcleos de la base). Masas nucleares que se encuentran en el interior del hemisferio cerebral y que comprenden los núcleos caudado, putamen y globo pálido. Estas estructuras están implicadas en el control de la postura y el movimiento.

Hipotermia moderada. Estrategia terapéutica neuroprotectora que consiste en reducir la temperatura cerebral en 2-4° Celsius. Este tratamiento, para que sea efectivo, se debe iniciar durante la agresión, durante la fase de reperusión o durante la fase latente (ventana terapéutica). La hipotermia moderada puede ejercer efectos protectores sobre el cerebro sometido a lesión hipóxico-isquémica al intervenir en diferentes puntos de las cascadas bioquímicas que conducen al daño cerebral, además de prolongar la duración de la ventana terapéutica y actuar de forma sinérgica con otras estrategias neuroprotectoras.

Interleucina-6. Citocina con actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria, cuya concentración en líquido cefalorraquídeo en condiciones fisiológicas es inapreciable. En recién nacidos con EHI, los valores en suero y en líquido cefalorraquídeo guardan relación con la gravedad de la encefalopatía y con la evolución neurológica posterior.

Intervalo de confianza. Rango de valores donde es esperable encontrar el valor real correspondiente a la población de estudio para cada una de las medidas evaluadas. El intervalo de confianza tiene en consideración el error de muestreo entre la muestra analizada y la población a la que ésta representa.

Metaanálisis. Estudio basado en la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios clínicos, y cuyo resultado es una estimación cuantitativa sintética de todos los resultados disponibles. Al incluir un mayor número de observaciones, tiene un poder estadístico superior al de cada uno de los estudios por separado, y por tanto aporta un alto nivel de prueba.

Número necesario a tratar. Medida de resultado que

se emplea en los ensayos clínicos randomizados y que indica el número medio de pacientes que necesitan ser tratados para obtener una curación o resultado favorable adicional. Es el inverso de la **diferencia del riesgo**, medida que indica el porcentaje adicional de pacientes que se curarán o mejorarán al administrar el tratamiento objeto de estudio.

Parálisis cerebral. Trastorno motor permanente y no progresivo que se caracteriza por un control anormal del movimiento y la postura; y que se produce a consecuencia de una agresión sobre el sistema nervioso en desarrollo. Su prevalencia es de 1-2 / 1.000 nacidos vivos. La parálisis cerebral es un trastorno heterogéneo en su etiología, patología, expresión clínica y gravedad de la discapacidad a que da lugar. Sólo un 10-15% de los casos tienen su origen en acontecimientos hipóxicos intraparto.

Precondicionamiento o tolerancia. Disminución en la vulnerabilidad a un factor, que por otra parte sería letal, mediante la exposición previa a ese factor en una dosis menor.

Precondicionamiento negativo o sensibilización. Incremento de la vulnerabilidad de un órgano o tejido frente a un agente tras la exposición previa a ese mismo agente a dosis más bajas.

Precondicionamiento remoto. Efectos producidos por el fenómeno del acondicionamiento que tienen lugar en una localización diferente al lugar donde se produjo la exposición inicial a un agente dado.

Prevalencia. Número total de casos observados en una población en un momento determinado.

Prolapso del cordón umbilical. Aparición del cordón umbilical por debajo de la presentación fetal, tras la rotura de la bolsa de líquido amniótico. **Procidencia o laterocidencia** es aquella situación en la que se produce el descenso del cordón tras la rotura de membranas, pero éste no llega a sobrepasar la presentación fetal.

Proteína ácida fibrilar glial. Proteína estructural de los filamentos intermedios en la astrogliá. En condiciones fisiológicas su concentración en el líquido cefalorraquídeo es muy baja, pero se eleva cuando se producen lesiones agudas en el sistema nervioso, probablemente como consecuencia de la destrucción de las células gliales. Su concentración en líquido

cefalorraquídeo está aumentada en recién nacidos con EHI, pero su valor predictivo sobre el curso posterior de la enfermedad no es muy bueno.

Proteína S100. Proteína ligadora de calcio que se encuentra en varios tipos de células. Su concentración en suero está aumentada en recién nacidos con EHI, en relación con la gravedad clínica y con el riesgo de secuelas posteriores.

Redistribución vascular. Situación que tiene lugar en el feto en respuesta a la disminución de la concentración arterial de oxígeno y que consiste en un aumento en el flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, a expensas de la circulación en la mayoría de los órganos periféricos, pero sobre todo pulmones, piel, tejido muscular y huesos. Este fenómeno, que se conoce también como centralización circulatoria, tiene una capacidad compensatoria limitada, superada la cual se produce el fenómeno opuesto, descentralización circulatoria, que precede a la muerte fetal.

Retraso del desarrollo. Situación en la que un niño no se está desarrollando o no está adquiriendo las habilidades que son esperables de acuerdo a su edad. Se diferencia de la **alteración o trastorno del desarrollo**, que es la alteración en el desarrollo físico y/o intelectual que da lugar a una limitación funcional significativa en las principales actividades de la vida del niño. Las alteraciones en el neurodesarrollo pueden ser globales o afectar preferentemente a alguna de sus áreas (motora, cognitiva, neurosensorial, lenguaje, etc.).

Retraso mental. Función intelectual inferior a la media, acompañada de limitación significativa en al menos dos de las siguientes áreas: comunicación, autocuidado, habilidades sociales, resultados académicos, trabajo, tiempo de ocio y salud. De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, el retraso mental se clasifica en leve (CI 50-69), moderado (CI 35-49), grave (CI 20-34) y profundo (CI <20).

Riesgo relativo. Número de casos que tienen lugar en el grupo de estudio en relación al número de casos que se dan en el grupo control. Esta medida se utiliza en los ensayos clínicos y en los estudios de cohortes, tanto prospectivos como retrospectivos.

Rotura uterina. Cualquier solución de continuidad en la pared del útero gestante, con expulsión del feto o sin

ella, que pone en peligro la vida de la madre, del feto, o de ambos. **Rotura completa** es aquella que afecta a todas las capas de la pared uterina, dando lugar a una conexión directa entre la cavidad uterina y el espacio peritoneal.

Segmento ST. El segmento ST y la onda T en el electrocardiograma fetal representan la repolarización miocárdica. Éste es un proceso que demanda una gran cantidad de energía y por tanto las alteraciones en el intervalo ST y en la onda T reflejan situaciones de hipoxemia mantenida en las que el miocardio ha consumido sus depósitos de glucógeno y pasa a un estado de metabolismo anaerobio.

Sensibilidad de un test diagnóstico. Es el porcentaje de pacientes con la enfermedad que tienen un resultado positivo en el test.

Tálamo. Conjunto de núcleos que constituyen el principal componente del diencefalo. Tiene numerosas funciones; una de las más importantes es recibir y transmitir información sensitiva desde los centros inferiores hasta la corteza cerebral.

Taquicardia fetal. Frecuencia cardíaca fetal basal superior a 160 latidos por minutos. La causa más frecuente de taquicardia fetal es la fiebre materna y por tanto la taquicardia es un signo de corioamnionitis. Otras situaciones, como la administración de ciertos fármacos, también pueden producirla. Ocasionalmente es un signo de hipoxemia fetal, pero entre las

alteraciones del registro cardiotocográfico, es la menos específica de esta situación.

Tolerancia cruzada. Precondicionamiento o tolerancia que se produce en un órgano o sistema frente a la acción de un agente diferente de aquel al que ha habido exposición previa.

Valor predictivo negativo de un test. Porcentaje de pacientes con un resultado negativo en el test que no tienen la enfermedad.

Valor predictivo positivo de un test. Porcentaje de pacientes con un test positivo que tienen la enfermedad.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal. Fluctuaciones en la frecuencia cardíaca fetal basal de 2 ciclos/min o mayores. La variabilidad normal oscila entre 5 y 25 latidos por minuto, y debe estar presente en todos los fetos a partir de la semana 32. Su presencia es signo de integridad del sistema nervioso fetal, ya que es reflejo del equilibrio dinámico que existe entre el sistema nervioso simpático y el parasimpático.

Ventana terapéutica. Período de tiempo tras un episodio de hipoxia-isquemia durante el cual el inicio de una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral y transcurrido el cual, el daño no será reducido por ninguna intervención. En la asfixia perinatal, el periodo ventana coincide con la fase latente, que es el intervalo de tiempo que media entre la fase primaria y secundaria de fracaso energético.



ANEXO



ANEXO 1 – PROFORMA DE RECOGIDA DE DATOS

EVENTOS HIPÓXICOS CENTINELAS			
FECHA NACIMIENTO	/ /	Nº	INICIALES
EVENTO CENTINELA <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO			
<input type="checkbox"/> PROLAPSO DE CORDÓN		<input type="checkbox"/> ABRUPTO DE PLACENTA	
<input type="checkbox"/> ROTURA UTERINA		<input type="checkbox"/> EMBOLISMO DE LÍQUIDO AMNÍOTICO	
CONTROLES			
<input type="checkbox"/> ESTADO FETAL NO TRANQUILIZADOR		<input type="checkbox"/> CESÁREAS ELECTIVAS	
ANTECEDENTES MATERNOS Y OBSTÉTRICOS			
EDAD:	GESTACIONES PREVIAS:	ABORTOS PREVIOS:	HIJOS VIVOS:
ENFERMEDADES MATERNAS PREVIAS:			
ENFERMEDADES DURANTE LA GESTACIÓN:			
CUIDADOS PRENATALES:		<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
GESTACIÓN GEMELAR:			Nº GEMELO:

PARTO			
LÍQUIDO AMNÍOTICO MECONIAL	DURACIÓN FASE DILATACIÓN:	HORAS DE BOLSA ROTA:	
<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	RCTG AL INGRESO <input type="checkbox"/> Realizado <input type="checkbox"/> No realizado /desconocido		
	Variabilidad <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO Aceleraciones <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO		
	ALTERACIÓN RCTG <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO		
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Bradicardia sostenida	<input type="checkbox"/> Pérdida de la variabilidad	
<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Desalaciones tardías	<input type="checkbox"/> Taquicardia	
<input type="checkbox"/> Intenso	<input type="checkbox"/> Desaceleraciones variables	<input type="checkbox"/> Otras: _____	
pH IU 1	pH IU 2	PRESENTACIÓN	TIPO DE PARTO
		<input type="checkbox"/> Cefálica	<input type="checkbox"/> Vaginal eutócico <input type="checkbox"/> Cesárea programada
		<input type="checkbox"/> Podálica	<input type="checkbox"/> Vaginal instrumental <input type="checkbox"/> Cesárea urgente
		<input type="checkbox"/> Transversa	
ANESTESIA MATERNA		CORIOAMNIONITIS <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Ninguna		Fiebre Materna <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Leucocitos maternos: /mm ³
<input type="checkbox"/> Epidural <input type="checkbox"/> General		LA maloliente <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Tto. Antibiótico <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
ROTURA UTERINA	DESPRENDIMIENTO DE PLACENTA	PROLAPSO DE CORDÓN	EMBOLO DE LÍQUIDO AMNÍOTICO
Rotura completa: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Tipo: <input type="checkbox"/> Parcial (< 50%) <input type="checkbox"/> Total (≥ 50%)	Tipo: <input type="checkbox"/> Completo <input type="checkbox"/> Procidencia <input type="checkbox"/> Cordón + partes blandas	Diagnóstico: <input type="checkbox"/> Clínico <input type="checkbox"/> Anatomopatológico
Extrusión fetal: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Otros signos: <input type="checkbox"/> Metrorragia		Muerte materna: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
Extr. placentaria: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Hipertonía uterina <input type="checkbox"/> Shock materno <input type="checkbox"/> Otros: _____	Tiempo prolapso - nacimiento: _____min	Tiempo PCR materna - nacimiento: _____min
Tiempo sospecha rotura-nacimiento: _____min			

DATOS PERINATALES					
EDAD GESTACIONAL		SEXO <input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer		INICIO RESP. ESPONTÁNEA (min)	RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA EN PARTORIO
APGAR 1'	APGAR 5'	APGAR 10'	REANIMACIÓN		
			<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
PESO RN:	PC PESO:	GASOMETRÍA ARTERIAL		GASOMETRÍA VENOSA	
TALLA RN:	PC TALLA:	pH :	Bicarbonato:	pH :	Bicarbonato:
PCF RN:	PC PCF:	PCO2:	EB:	PCO2:	EB:

DATOS NEONATALES-MORBILIDAD NEUROLÓGICA

INGRESO EN NEONATOLOGÍA Sí No

LUGAR DE INGRESO	<input type="checkbox"/> Reanimación <input type="checkbox"/> Planta <input type="checkbox"/> UCIN	MOTIVO DE INGRESO	DÍAS DE INGRESO
------------------	---	-------------------	-----------------

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA Sí No

Leve (IA) Leve (IB) Moderada (IIA) Moderada (IIB) Grave (IIIA) Grave (IIIB)

CONVULSIONES Sí No Tipo de crisis: _____ Número de crisis: _____

Momento de aparición: _____ horas Momento de desaparición: _____ horas Correlato eléctrico: Sí No

Medicación empleada: Fenobarbital Fenitoína Diacepam Midazolam Otras: _____

EEGa en las 1ª 12 h	<input type="checkbox"/> Isoeléctrico <input type="checkbox"/> Brote supresión <input type="checkbox"/> Continuo voltaje bajo	Crisis eléctricas <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Discontinuo <input type="checkbox"/> Continuo voltaje normal	<input type="checkbox"/> Aisladas (<3) <input type="checkbox"/> Repetidas (≥3) <input type="checkbox"/> Estado convulsivo

EEGa 12-24 h de vida	<input type="checkbox"/> Isoeléctrico <input type="checkbox"/> Brote supresión <input type="checkbox"/> Continuo voltaje bajo	Crisis eléctricas <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Discontinuo <input type="checkbox"/> Continuo voltaje normal	<input type="checkbox"/> Aisladas (<3) <input type="checkbox"/> Repetidas (≥3) <input type="checkbox"/> Estado convulsivo

EEG convencional Momento de realización: _____ Resultado: _____

ECOGRAFÍA CEREBRAL Primera exploración. Fecha: / / Edad: _____ horas

Hiperecogenicidad en: Región córtico-subcortical Sustancia blanca periventricular Tálamos-núcleos de la base

Malformaciones congénitas y/o lesiones de origen prenatal: Sí No Edema: Sí No

ECOGRAFÍA CEREBRAL Segunda exploración. Fecha: / / Edad: _____ horas

Hiperecogenicidad en: Región córtico-subcortical Sustancia blanca periventricular Tálamos-núcleos de la base

Otros: _____

ECOGRAFÍA CEREBRAL Tercera exploración. Fecha: / / Edad: _____ horas

Hiperecogenicidad en: Región córtico-subcortical Sustancia blanca periventricular Tálamos-núcleos de la base

Otros: _____

OTRAS PRUEBAS NEUROIMAGEN Fecha: / / Edad: _____ días Prueba: TAC RM Resultado: _____

MARCADORES BIOQUÍMICOS EN LCR	1ª PL. Fecha: / / Edad: _____ horas	2ª PL. Fecha: / / Edad: _____ horas
	Glucosa: mg/dl Proteínas totales: mg/dl Leucocitos: / mm ³ Enolasa neuronal específica: ng/ml Beta-2-microglobulina: ng/ml Otros:	Glucosa: mg/dl Proteínas totales: mg/dl Leucocitos: / mm ³ Enolasa neuronal específica: ng/ml Beta-2-microglobulina: ng/ml Otros:

AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA					
AFECTACIÓN RENAL					
Clasificación de la afectación renal					
<input type="checkbox"/> No afectación		<input type="checkbox"/> Afectación moderada (oliguria \geq 24 horas + urea $>$ 20 mg/dl y/o proteinuria en al menos 2 muestras)		<input type="checkbox"/> Afectación severa (creatinina sérica $>$ 1,2 mg/dl durante al menos dos días consecutivos)	
AFECTACIÓN PULMONAR					
Clasificación de la afectación pulmonar					
<input type="checkbox"/> No afectación		<input type="checkbox"/> Afectación moderada (necesidad de $FiO_2 > 0,4$ durante al menos 4 horas)		<input type="checkbox"/> Afectación severa (necesidad de ventilación mecánica -no debida a apnea o a fallo cardiaco)	
AFECTACIÓN CARDIACA					
Clinica	Marcadores	Ecografía cardiaca			ECG
<input type="checkbox"/> Soplo <input type="checkbox"/> Taquicardia	CK-MB max: _____ Trop. max: _____	Insuficiencia tricuspídea <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Insuficiencia mitral <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Disfunción contractilidad <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Depresión ST e inversión onda T <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Clasificación de la afectación cardiaca					
<input type="checkbox"/> No afectación	<input type="checkbox"/> Afectación leve /subclínica (\uparrow troponina)	<input type="checkbox"/> Afectación moderada (soplo y/o anomalías ECG características de isquemia miocárdica)		<input type="checkbox"/> Afectación severa (insuficiencia cardiaca - taquicardia, taquipnea, hepatomegalia)	
AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL					
Clasificación de la afectación gastrointestinal					
<input type="checkbox"/> No afectación	<input type="checkbox"/> Afectación moderada (Restos gástricos sanguinolentos persistentemente y/o vómitos de repetición)		<input type="checkbox"/> Afectación severa (deposición mucosanguinolenta y/o hemorragia GI masiva – con descenso en la hemoglobina de al menos 2 g/dl)		
AFECTACIÓN HEPÁTICA					
Clasificación de la afectación hepática					
<input type="checkbox"/> No afectación	<input type="checkbox"/> Afectación leve / subclínica (\uparrow asintomático de GOT/GPT)	<input type="checkbox"/> Afectación moderada (\uparrow amonio, \uparrow bilirrubina, y/o hipoglucemia \geq 48 h)		<input type="checkbox"/> Afectación severa (tiempo de cefalina prolongado, sangrado clínico)	

EVOLUCIÓN					
FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:		/ /	EDAD:		
ESTADO ACTUAL	<input type="checkbox"/> Vivo	<input type="checkbox"/> Muerte perinatal	<input type="checkbox"/> Muerte neonatal	Edad: _____	<input type="checkbox"/> Muerte posnatal Edad: _____
ESTADO GENERAL					
Peso:	Pc Peso:	Talla:	Pc Talla:	PC:	Pc PC:
ENFERMEDADES / HOSPITALIZACIONES					
ESTADO NEUROLÓGICO					
PARÁLISIS CEREBRAL	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo: _____		Grado de afectación: _____	
EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Patológica	Descripción: _____			
CONVULSIONES	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo: _____		Edad de comienzo: _____	
	Medicación empleada: _____				
Control de las crisis con tratamiento farmacológico: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No					
PÉRDIDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa	AFECTACIÓN FUNCIÓN VISUAL		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa	
TEST DE INTELIGENCIA / TEST DE DESARROLLO	Nombre del test: _____		Puntuación: _____		Pc /DS: _____
OTROS PROBLEMAS NEUROLÓGICOS					
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS DURANTE EL SEGUIMIENTO					
EEG	Fecha: / /	Resultado: _____		Edad: _____	
TAC	Fecha: / /	Resultado: _____		Edad: _____	
RM	Fecha: / /	Resultado: _____		Edad: _____	
OTRAS PRUEBAS	Fecha: / /	Resultado: _____		Edad: _____	

ANEXO 2: POBLACIÓN DE ESTUDIO Y NÚMERO DE INCLUIDOS Y EXCLUIDOS EN CADA GRUPO

Entre enero de 2000 y diciembre de 2005 se atendieron en La Paz 57.835 partos. A continuación se describe el número de pacientes incluidos y excluidos en cada grupo y los motivos de exclusión en cada caso.

A. Eventos centinelas

A.1. Rotura uterina

Se identificaron 37 casos. En este grupo el periodo de estudio se inició en enero de 1998 y finalizó en diciembre de 2005 (8 años). En este periodo de tiempo el número total de partos atendidos en el Hospital fue de 72.277. La prevalencia de rotura uterina fue de 0,05% (1 por cada 1.953 partos). En este grupo se excluyeron 10 casos que no cumplían criterios de inclusión por tratarse de roturas uterinas producidas en el posparto o puerperio (6), o por descubrirse en el curso de una cesárea realizada por otro motivo (3); en este último caso se trataba de dehiscencias asintomáticas de cicatrices previas. Además, 5 casos fueron excluidos por ocurrir en prematuros. El número total de roturas uterinas analizadas fue de 22.

A.2. Abruptio de placenta

Se identificaron 171 casos entre enero de 2000 y diciembre de 2005. Esto significa una prevalencia de 0,29% (1 caso por cada 338 partos) De los 171 casos, fueron excluidos los siguientes:

- 51 casos en menores de 35 semanas de edad gestacional
- 18 por no tener confirmación quirúrgica del desprendimiento
- 5 casos en los que se produjo la muerte del feto antes del parto
- 1 caso por malformación congénita del feto
- 11 casos por no disponer de datos suficientes (historia clínica desaparecida o incompleta)

A.3. Prolapso de cordón

Fueron identificados 176 casos. La prevalencia fue de 0,3% (1 caso por cada 328 partos). De este total, los siguientes fueron excluidos del análisis:

- 25 casos que se produjeron en prematuros (menores de 35 semanas de edad gestacional)
- en 63 casos no se produjo un prolapso con presentación clínica, sino que durante el alumbramiento de la placenta se observó que el cordón tenía una situación baja o procidente. Si eliminamos estos casos del total de diagnósticos, la prevalencia de prolapso de cordón sintomático fue de 0,19% (1 por cada 511 partos)
- en 6 casos no se dispuso de datos suficientes (historia clínica desaparecida o incompleta)
- en 2 casos se produjo la muerte del feto antes del inicio del parto

A.4. Embolismo de líquido amniótico

Se identificaron 4 casos confirmados. Esto supone una prevalencia de 0,007% o 1 por cada 14.459 partos. Uno de ellos ocurrió en la primera hora del posparto, una vez nacido el niño, por lo que no se incluyó en el análisis.

B. Grupos control

B.1. Estado fetal no tranquilizador

A través del Servicio de Codificación de Historias Clínicas fueron identificados 809 posibles casos de partos con registros cardiotocográficos patológicos. Tras el análisis de cada historia clínica, los siguientes casos fueron excluidos:

- no alteración de la frecuencia cardiaca fetal durante el parto. En 134 casos el registro cardiotocográfico durante el parto fue normal, pero en algún momento previo, a lo largo del embarazo, había tenido lugar una exploración

- anormal o sospechosa, lo que motivó el error en la codificación
- parto inducido por registro patológico, prepatológico o dudoso. 184 partos fueron inducidos por presentar, en el momento de la admisión en Maternidad, o durante una exploración en la consulta de Obstetricia, un registro patológico, prepatológico, o dudoso. Aproximadamente la mitad de estos partos transcurrieron posteriormente con normalidad y presentaron un registro normal; y el resto mantuvo un registro alterado y motivó diversas intervenciones obstétricas. Este último grupo no se incluyó en el análisis, por no cumplir el criterio de presentar un periodo de registro normal antes del inicio de las alteraciones objeto de estudio.
 - en 47 casos el motivo para la intervención obstétrica no quedaba suficientemente definido en la historia clínica, no siendo posible asegurar la existencia de una alteración en el registro de la frecuencia cardiaca fetal.
 - 34 partos finalizaron mediante cesárea por una indicación diferente a la alteración del registro cardiotocográfico, aunque en ciertos casos coexistieron las dos situaciones. Sin embargo, la alteración en el registro no fue la indicación principal, y la cesárea no se realizó de forma urgente. Las indicaciones más frecuentes para la cesárea en este grupo fueron: el fracaso de inducción o la no progresión del parto, la sospecha de desproporción pélvicocefálica o la presentación fetal anómala no vista con anterioridad.

- 51 historias clínicas estaban incompletas o desaparecidas.
- 21 casos fueron excluidos por ocurrir en gestaciones pretérmino
- en 37 partos, además de la alteración en el registro cardiotocográfico, tuvo lugar un evento hipóxico centinela, y por tanto, fueron analizados en sus respectivos grupos y no bajo este diagnóstico
- 7 fetos presentaban malformaciones congénitas y no fueron incluidos en el estudio

El número final de partos con alteración de la frecuencia cardiaca fetal que cumplieron todos los criterios y fueron incluidos en el estudio fue 294.

En total se analizaron 1.310 historias clínicas obstétricas. Los niños que no precisaron ingreso en Neonatología permanecieron junto con sus madres en Maternidad. Durante la estancia de todos los niños se cumplimentó un documento específico donde se anota el peso diario, la alimentación, el ritmo de micciones y deposiciones, las pruebas realizadas y las vacunas y medicaciones administradas, así como los comentarios de la enfermera sobre el estado del niño y las exploraciones pediátricas. Esta información se analizó en el caso de todas las madres incluidas en el estudio cuyos hijos no ingresaron. 161 recién nacidos ingresaron desde la sala de partos o desde el quirófano en el Servicio de Neonatología, bien en el área de reanimación, en cuidados especiales o en cuidados intensivos. Las historias de estos 161 niños fueron reclamadas al archivo y estudiadas individualmente.

ANEXO 3: PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

La elaboración de esta Tesis ha dado lugar a la publicación del siguiente artículo, que se presenta en las siguientes páginas:

- Martínez Biarge M, García-Alix A, García-Benasach F, Gayá F, Alarcón A, González A, Quero J. Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture. *J Perinat Med* 2008; 36: 536-542.

Original article – Newborn

Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture

Miriam Martínez-Biarge¹, Alfredo García-Alix^{1,*},
Fátima García-Benasach², Francisco Gayá³,
Ana Alarcón⁴, Antonio González² and José
Quero¹

¹ Department of Pediatrics, Neonatology Division,
La Paz University Hospital, Madrid, Spain

² Department of Obstetrics and Gynecology, La Paz
University Hospital, Madrid, Spain

³ Biostatistics Unit, La Paz University Hospital, Madrid,
Spain

⁴ Department of Neonatology, Unitat Integrada Hospital
Sant Joan de Deu-Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Abstract

Aims: To compare neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture with morbidity associated with a non-reassuring fetal status.

Methods: We conducted a retrospective cohort analysis. Twenty-one cases of term infants delivered after a symptomatic uterine rupture were analyzed and compared with a randomly selected group of 63 infants born after a non-reassuring fetal heart rate pattern.

Results: Prevalence of uterine rupture was 0.058%. Maternal factors and infant general data were similar in both groups. Infants delivered after a uterine rupture had lower Apgar scores at 1 and 5 min, lower umbilical blood pH, and required more advanced resuscitation than infants delivered after a non-reassuring fetal status. Prevalence of hypoxic-ischemic encephalopathy in the uterine rupture group was 33%, compared with 5% in the other group ($P < 0.01$, relative risk 3.7). Four infants in the uterine rupture group (19%) had moderate or severe encephalopathy; all of them had also multisystem dysfunction and an adverse outcome. No infant in the non-reassuring fetal status group showed moderate or severe encephalopathy.

*Corresponding author:
Alfredo García-Alix, MD, PhD
Department of Pediatrics, Neonatology Division
La Paz University Hospital
Paseo de la Castellana 261
28046 Madrid
Spain
Tel.: +34 917277416
Fax: +34 917277480
E-mail: alfredoalix@telefonica.net

Conclusions: Uterine rupture is a considerable sentinel event that involves a high rate of early and late neurological morbidity in the newborn infant.

Keywords: Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; neurodevelopmental outcome; non-reassuring fetal status; perinatal brain injury; uterine rupture.

Introduction

Sentinel hypoxic events are acute events during labor that can cause hypoxic and/or ischemic brain damage in a previously healthy fetus [16]. Examples are uterine rupture, placental abruption, cord prolapse and amniotic fluid embolism. Among these events, uterine rupture is an uncommon obstetric emergency that has potentially catastrophic consequences for both mother and baby [33]. Although risk factors, clinical presentation and maternal outcomes of uterine rupture are well understood by obstetricians [3, 10, 12, 22, 23, 35], much less is known about neonatal morbidity. Previous studies focused on intrapartum mortality and perinatal morbidity, such as fetal acidosis, Apgar scores, and need for resuscitation. However, these are poor predictors of neonatal morbidity, especially of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and multisystem dysfunction [1, 13, 16, 28, 34]. Moreover, nothing is known about the increased risk of HIE related to uterine rupture compared with other risk situations for intrapartum asphyxia, such as a non-reassuring fetal status.

The objectives of this study were: 1) to examine perinatal and neonatal morbidity associated with uterine rupture during labor, and 2) to compare them with the morbidity associated with a non-reassuring fetal status.

Methods

We conducted a retrospective cohort analysis and used the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM) codes for uterine rupture (codes 655.01 and 655.11) to identify patients from hospital medical records and discharge data. We identified all cases of uterine rupture that took place in La Paz University Hospital, Madrid, Spain from January 1998 to September 2004. Uterine rupture was defined as any disruption of the uterine wall associated with maternal symptoms that required emergency laparotomy. Complete ruptures were those involving the entire uterine wall and resulting in a direct connection between the peritoneal space and the

uterine cavity. All uterine ruptures were confirmed at the time of the emergency laparotomy. Cases with asymptomatic uterine scar dehiscence were excluded.

We identified all births in which there had been fetal heart rate abnormalities (ICD-9-CM code 659.71). These were defined as a sudden, rapid and sustained deterioration of the fetal heart rate pattern after a previously normal tracing [16]. We considered fetal heart rate abnormalities as the following: prolonged deceleration (<110 bpm for more than 2 min), persistent variable decelerations, persistent late decelerations (>30% of contractions for >15 min), and reduced heart rate variability (<5 bpm for >30 min) [21]. None of the infants were considered eligible for the control group if the cause of the abnormal fetal heart rate pattern was any suspected or confirmed sentinel hypoxic event. Non-reassuring fetal heart rate patterns were identified in 464 births. We selected 3 controls from this population per each case of uterine rupture by single random sampling.

Exclusion criteria were for both groups: gestational age <35 weeks multiple pregnancy, non-vertex presentation, major congenital malformations, stillbirths, and congenital infectious diseases.

The medical charts were reviewed, and the following data were recorded: maternal background, obstetric history, complications during pregnancy and labor, fetal heart rate pattern, and mode of delivery. Chorioamnionitis was considered to be present when the treating physician diagnosed chorioamnionitis or endometritis on the basis of clinical symptoms or when peripartum maternal fever or leucocytosis was documented. In uterine rupture cases specific attention was given to the type of rupture, and the presence or absence of fetal or placental extrusion (extrusion of the fetus or placenta into the maternal abdominal cavity). Information on the infants included birth weight, Apgar scores, umbilical cord blood gas parameters, delivery room care management and need for intensive care admission. We classified babies as small for gestational age infants if the birth weight was below the 10th percentile for gestational age at birth, according to the Lubchenco growth charts [14]. We classified delivery room care as basic resuscitation if the infant

required only routine care (warmth, clearing the airway, drying), or needed oxygen administration or bag and mask ventilation for <1 min. Advanced resuscitation included intubation for ventilation, with or without chest compressions and medications (epinephrine, sodium bicarbonate, and volume expansion) [2].

Babies who did not require admission stayed with their mothers in the Maternity ward for at least 48 h, and during this period of time they were examined twice by a pediatrician and were discharged as healthy infants. Medical records of infants who needed admission were reviewed and information relating to neonatal hospitalization, neurological morbidity and outcome was analyzed. Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) was considered when the newborn baby met the following two criteria: 1) Neonatal depression, defined as: a) metabolic acidosis in cord blood or very early (less than one hour) arterial blood samples (pH \leq 7.00, base deficit \geq 12), or b) Apgar scores of \leq 3 at 1 min and/or \leq 5 at 5 min; or c) need for advanced resuscitation or bag and mask ventilation for more than a minute. 2) Neonatal encephalopathy defined as a clinical syndrome present from birth and characterized by an abnormal tone pattern and altered alertness and excitability, with or without seizures. The severity of encephalopathy was classified as mild, moderate and severe, according to our classification system (Table 1) [6]. Ultrasonographic studies were performed in all babies with HIE within the first three days of life, and then repeated periodically depending on the first result. The images were interpreted by a pediatric neuroradiologist, who was unaware of the clinical status and perinatal risk factors of the infants. Conventional EEG recordings were performed in every baby with moderate and severe HIE within the first 48 h of life, and then repeated according to the severity of the first evaluation. Multiorgan dysfunction was documented and graded according to Martín-Ancel et al. [17].

All infants with hypoxic-ischemic encephalopathy were followed by a pediatric neurologist. In addition to the neurologic assessment, and depending on the age of the child, a developmental test (Brunet-Lezine) or an intelligence scale (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence- WPPSI- and Kaufman Brief Intelligence Test-K-BIT) were used. Neurodevelop-

Table 1 Gradation system for HIE.

Grade	Clinical signs	
	A (<3 days)	B (>3 days)
Mild		
Alertness	Normal	
Muscular tone	Global hypotonia, preferential distribution in proximal upper limbs	
Motor responses	Normal or slightly decreased	
Reactivity	Normal or hyperexcitability: increased tendon reflexes, tremor and/or myoclonus	
	A	B
Moderate		
Alertness	Lethargy or moderate stupor	Isolated or
Muscular tone	Global hypotonia, preferential distribution in proximal upper limbs	repeated seizures
Motor responses	Decreased, normal quality	
Reactivity	Decreased tendon reflexes, weak primitive reflexes	
Severe		
Alertness	Severe stupor or coma	Signs of brain
Muscular tone	Global hypotonia	stem dysfunction
Motor responses	Absent or stereotyped. Repeated seizures or status epilepticus	
Reactivity	Primary reflexes absent	

mental delay and/or cognitive impairment were defined when the child scored <2 SD below the mean of the normative sample. According to the last examination available, neurological outcome was classified as normal or adverse. Adverse outcome was considered when the neonate died, had neurodevelopmental delay, cognitive impairment, seizures, or cerebral palsy (spastic or dyskinetic).

The study was approved by the Institutional Ethics Review Board.

Statistical analysis

Data are presented as mean \pm SD, or percentages. Categorical data were analyzed by Fisher's exact test and continuous data by the *t*-test or Mann-Whitney test. A *P*-value <0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed using SPSS 11.0.0 for Windows (SPSS; Chicago, IL) and GraphPad InStat 3 version 3.00 for Windows 95 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

Results

During the study period there were 59,649 deliveries at our center. Thirty-five cases of uterine rupture were identified. The prevalence of uterine rupture was 0.058% (1/1704). Nine patients were not included because the uterine rupture was diagnosed after delivery (6 cases), or because they had asymptomatic uterine scar dehiscence (3 cases). Five cases were excluded because they occurred in preterm pregnancies. Therefore, 21 cases of uterine rupture and 63 controls (non-reassuring fetal status) are reported.

Maternal obstetric history and perinatal complications

Maternal factors were similar in both groups (Table 2). There were no maternal deaths. All the babies in the uterine rupture group were delivered by emergency cesarean section, whereas cesarean section was the mode of delivery in 76% of the infants in the non-reassuring fetal

status control group ($P < 0.05$). Uterine rupture was complete in 13 cases (62%). As expected, significantly more mothers who had uterine rupture had experienced a previous cesarean section (57% vs. 16%, $P < 0.01$). Uterine rupture was associated with an abnormal fetal heart rate pattern in 82%. Other intrapartum complications did not differ between both groups.

Infant birth data and delivery room care

Birth weight, gestational age and number of small for gestational age babies were similar in both groups. Infants delivered after a uterine rupture had lower Apgar scores at 1 and 5 min, lower umbilical cord blood pH, and required more advanced resuscitation than infants delivered after a non-reassuring fetal status (Table 3). Eight (40%) newborn infants in the uterine rupture group had Apgar scores ≤ 7 at 5 min, compared with 3 (4.75%) in the controls. Mean cord artery pH was 6.98 ± 0.19 among infants who were delivered after a uterine rupture, compared with 7.15 ± 0.11 among infants in the non-reassuring fetal status group ($P < 0.01$). Perinatal acidosis (cord arterial pH ≤ 7.10) was present in 62% of infants in the uterine rupture group, compared with 26% of control infants ($P < 0.01$). Furthermore, 50% of infants delivered after a uterine rupture had a cord arterial pH < 7.00 , whereas only 8% of infants in the control group showed this marked acidosis ($P < 0.0001$). Eleven (52%) newborn babies in the uterine rupture group needed advanced resuscitation, compared with three (5%) in the control group ($P < 0.01$).

Neurological morbidity

Of 21 uterine rupture infants, 15 (71%) needed admission, compared with 15 (24%) in the control group ($P < 0.01$). Among infants in the uterine rupture group who required admission, 1 out of 3 was admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), whereas this

Table 2 Maternal obstetric history and perinatal complications.

Variable	Uterine rupture n=21	NRFS n=63	P-value
Maternal age (years), mean \pm SD	32.48 \pm 3.614	30.84 \pm 4.843	0.170 (NS)
Maternal smoking, n (%)	4 (20.0%)	15 (24.2%)	1.00 (NS)
Maternal diabetes, n (%)	1 (4.8%)	8 (12.7%)	0.439 (NS)
Maternal hypertension, n (%)	0 (0%)	7 (11%)	0.18 (NS)
Primigravid mother, n (%)	4 (19.0%)	34 (54.0%)	0.06 (NS)
Previous cesarean section, n (%)	12 (57.1%)	10 (15.9%)	<0.001
Time until complete cervix dilation (h), mean \pm SD	7.33 \pm 5.15	6.40 \pm 3.98	0.411 (NS)
Chorioamnionitis, n (%)	1 (4.8%)	5 (7.9%)	1.00 (NS)
Abnormal fetal heart rate pattern, n (%)	14 (82.35%)	63 (100%)	0.0083
Emergency cesarean section, n (%)	21 (100%)	48 (76.2%)	0.017
Vaginal assisted delivery (forceps delivery or vacuum extraction)	0 (0%)	15 (23.8%)	0.017

NRFS, non-reassuring fetal status; NS, non-significant; n, number.

Table 3 Infant birth data and delivery room care.

Variable	Uterine rupture n=21	NRFS n=63	P-value
Gestational age (weeks), mean \pm SD	39.14 \pm 1.143	38.95 \pm 4.774	0.171 (NS)
Birth weight (g), mean \pm SD	3326 \pm 345	3124 \pm 461	0.07 (NS)
Birth weight < 10 th percentile, n (%)	0 (0)	5 (8%)	0.32 (NS)
1-min Apgar score			
1-min Apgar score, median (range)	4 (0–9)	8 (2–9)	0.001
1-min Apgar score \leq 5, n (%)	12 (60%)	8 (12.7%)	0.0001
1-min Apgar score \leq 3, n (%)	8 (40%)	2 (3.17%)	0.0001
5-min Apgar score			
5-min Apgar score, median (range)	8 (2–10)	9 (5–10)	0.008
5-min Apgar score \leq 7, n (%)	8 (40%)	3 (4.76%)	0.0003
5-min Apgar score \leq 5, n (%)	5 (25%)	1 (1.58%)	0.0027
Cord arterial pH			
Mean \pm SD	6.98 \pm 0.194	7.15 \pm 0.112	0.001
pH \leq 7.10, n (%)	10 (62.5%)	16 (25.8%)	0.0082
pH \leq 7.00, n (%)	8 (50%)	5 (8.06%)	0.0004
Cord venous pH			
Mean \pm SD	7.04 \pm 0.20	7.22 \pm 0.092	<0.001
pH \leq 7.10, n (%)	11 (61.11%)	5 (8.2%)	0.0001
pH \leq 7.00, n (%)	7 (38.9%)	2 (3.27%)	0.0003
Need for resuscitation			
Basic resuscitation, n (%)	10 (47.6%)	60 (95.2%)	<0.0001
Advanced resuscitation, n (%)	11 (52.3%)	3 (4.8%)	<0.0001

Table 4 Neurological morbidity.

Variable	Uterine rupture n=21	NRFS n=63	P-value
Admission, n (%)	15 (71.42%)	15 (23.8%)	<0.001
Admission to NICU, n (%)	5 (23.8%)	1 (1.6%)	0.003
Mean length of stay (days), mean \pm SD	6.81 \pm 5.84	4.33 \pm 4.10	0.20 (NS)
Hypoxic-ischemic encephalopathy, n (%)			
All grades	7 (33.3%)	3 (4.76%)	0.0018*
Mild	3 (14.3%)	3 (4.8%)	0.16 (NS)
Moderate	1 (4.8%)	0	0.25 (NS)
Severe	3 (14.3%)	0	0.014
No or mild	17 (81%)	63 (100%)	0.0031
Moderate or severe	4 (19.04%)	0	0.0031
Multiorgan dysfunction	4 (19.04%)	2 (3.17%)	0.032
Adverse outcome (death or neurological impairment)	4 (19.04%)	0	0.0031

*Relative risk: 3.7 (95% confidence interval: 2.0–6.9)

occurred only in 1 out of 15 of the control group infants who were admitted. The prevalence of neonatal HIE is shown in Table 4: among infants in the uterine rupture group, 33% had HIE compared with <5% of control infants ($P < 0.01$). Risk of HIE was increased by a factor of 3.7 in infants delivered after a uterine rupture (RR 3.7; 95% CI 2.0–6.9).

No infant in the non-reassuring fetal status group showed moderate or severe encephalopathy. Among infants in the uterine rupture group, 4 (19%) had moderate or severe encephalopathy; all of them had also multisystem dysfunction. General characteristics of infants with HIE, born after uterine rupture, are shown in Table 5a. The cranial ultrasound of the three infants with severe HIE showed increased echogenicity in the thalami

and basal ganglia; the infant with moderate HIE had hyperechogenic areas in the subcortical region. All patients with moderate/severe HIE had abnormal EEG patterns at least within the first 48 h of life: low-voltage undifferentiated pattern, ictal pattern or burst suppression pattern (Table 5b).

Among infants in the uterine rupture group, perinatal predictors of moderate or severe neonatal encephalopathy were umbilical artery pH \leq 7.00 (100% vs. 33.3%, $P = 0.03$), Apgar score < 3 at 1 min (100% vs. 23.5%, $P = 0.017$) and Apgar score < 5 at 5 min (100% vs. 5.8%, $P < 0.001$). No relationship was found between the type of the rupture (complete vs. incomplete) and the presence or the severity of the neonatal encephalopathy. Presence or absence of fetal/placental extrusion was

Table 5a Perinatal characteristics of infants with HIE, born after a uterine rupture.

Patient	GA	Birth weight (g)	Abnormal fetal heart rate pattern	Type of rupture	Fetal or placental extrusion	Apgar scores (1/5 m)	Umbilical cord pH (a/v)	Advanced resuscitation	HIE
1	41	3510	Yes	Complete	Yes	1/2	6.78/6.91	Yes	Mild
2	39	2840	No	Complete	No	4/7	No data	Yes	Mild
3	40	4100	Yes	Complete	Yes	2/8	6.78/6.88	Yes	Mild
4	37	2820	Yes	Complete	Yes	2/4	6.77/6.81	Yes	Moderate
5	39	3290	Yes	Complete	Yes	0/5	-/6.66	Yes	Severe
6	39	3000	Yes	Complete	No data	2/3	6.78/6.86	Yes	Severe
7	38	2840	Yes	Complete	Yes	3/4	6,67/6,76	Yes	Severe

GA, gestational age (completed weeks); g, grams; m, minutes; a, arterial; v, venous.

Table 5b Neonatal characteristics and outcome of infants with HIE, born after a uterine rupture.

Neonatal course					Outcome	
Patient	HIE	Multisystem dysfunction	EEG	US findings	Age at last assessment	Diagnosis
1	Mild	No	Normal	No abnormal findings	7 years	Normal
2	Mild	No	Not done	No abnormal findings	5 years	Normal
3	Mild	No	Not done	No abnormal findings	6 years	Normal
4	Moderate	Mild	Low-voltage and ictal pattern	Increase echogenicity in white matter (subcortical region)	3 years	Psychomotor developmental delay
5	Severe	Moderate	Very low-voltage and ictal pattern	Increase echogenicity in white matter (periventricular region), basal ganglia and thalami	3 days	Neonatal death
6	Severe	Moderate	Low-voltage pattern	Increase echogenicity in basal ganglia and thalami	18 months	Dyskinetic cerebral palsy Developmental delay
7	Severe	Moderate	Burst-suppression pattern	Increase echogenicity in basal ganglia-thalami	5 years	Left spastic hemiparesis Cognitive impairment

recorded only in 16 of 21 cases of uterine rupture; in seven cases there was an extrusion, and in 5 of these – the infants had neonatal encephalopathy.

Outcome

All infants with moderate/severe encephalopathy had an adverse outcome: one infant died at three days of age, and the remaining three infants showed marked neurological disability (Table 5b). No patient with mild neonatal encephalopathy (3 in the uterine rupture group, and 3 in the non-reassuring fetal status group) showed an adverse outcome (Table 4).

Discussion

To our knowledge, this is the first study that examines neonatal morbidity associated with uterine rupture, when compared with other risk conditions for perinatal asphyxia. Our results show that this sentinel hypoxic event is associated not only with increased early neonatal morbidity but also with increased short-term and long-term neurological morbidity. Uterine rupture was associated

with a significant increase in the risk of neonatal encephalopathy, compared with a non-reassuring fetal status.

There are few studies which examined neonatal consequences of uterine rupture; all are descriptive and focused on early mortality and perinatal morbidity: fetal acidosis, Apgar scores, need for resuscitation and NICU admissions [3, 10, 12, 22, 23, 25, 35]. However, these are poor predictors of neonatal morbidity and, until now, neonatal morbidity related to uterine rupture was not compared with other potential situations for intrapartum asphyxia. Our objective was to establish the prevalence of neurological morbidity associated with this obstetric accident, thus we conducted a retrospective cohort analysis of infants delivered after a sentinel hypoxic event (uterine rupture) and after a non-reassuring fetal status (abnormal fetal heart rate pattern).

The prevalence of uterine rupture in developed countries is usually below 1.0% [15, 33] and our study results are (0.058%) consistent with the reports of other tertiary care hospitals [3, 9–11]. The risk of uterine rupture is significantly increased among women with a previous cesarean section [9, 11, 15, 30]. Uterine rupture occurs at a rate of 4.5–7 per 1000 among women with a prior cesarean delivery [11, 15]. Our findings are in agreement

with previous studies in which cesarean section appears to be the main risk factor for a uterine rupture in a subsequent labor. However, we found a lower prevalence of previous cesarean section than previously reported. Although the rupture of an unscarred uterus is a rare event involving 1:17,000–20,000 deliveries, it was described in association with abdominal trauma, uterine abnormalities, labor induction, use of oxytocin or prostaglandins, fetal malpresentation, dystocia during the second stage of labor, and grand multiparous parturients [23]. Maternal age ≥ 30 years was also associated with a higher risk of uterine rupture [30]. Among our nine mothers in the uterine rupture group without a previous cesarean section, eight were older than 30 years, and two had uterine abnormalities. In three cases, the rupture was associated with a second-stage dystocia. These factors might explain the greater risk situation for uterine rupture in our mothers without a previous cesarean section.

In recent years, there has been controversy about the advisability of a vaginal delivery after a previous cesarean section [4, 7, 8]. The risk of uterine rupture during a trial of labor is of concern since it can lead to perinatal death, and is also a source of significant maternal morbidity [11, 27]. Although other neonatal adverse consequences of a uterine rupture, particularly neurological morbidity, have remained unknown, it is an accepted belief that the risk of perinatal brain injury after a rupture is low [5, 11].

Our uterine rupture patients showed similar prevalence of perinatal morbidity (fetal acidosis, low Apgar scores, need for admission) compared with cases reported in literature [3, 10, 12, 22, 23, 25, 35]. We had no intrapartum deaths, but one infant died at the age of three days because of hypoxic-ischemic damage. Perinatal mortality varies from 2–20% [2, 10, 12, 22, 25, 35]. This difference mainly depends on whether preterm infants are included and the kind of population studied (all women in labor vs. women undergoing a trial of labor after previous cesarean delivery) [11].

Seven infants of the 21 delivered after a uterine rupture (33%) showed some grade of HIE, and in four cases (19%), the HIE was moderate or severe. This is the first study that examines the magnitude and severity of neonatal morbidity, and therefore it is not possible to compare our results with the results of previous studies. Only five studies have reported neonatal outcomes, but they were limited in several respects (e.g., poorly defined diagnostic criteria, neurological morbidity not clearly described) [3, 11, 12, 25, 35].

The ultrasound pattern of basal ganglia and thalamus injury found in our neonates with uterine rupture and severe HIE is consistent with previous findings of lesion of these structures in animal models [19, 20]. In primate fetuses, brief and total asphyxia produced deep gray nuclei (basal ganglia and thalamus) injury, whereas partial

asphyxia was associated with a watershed predominant pattern of injury involving white matter. Similar patterns of injury on magnetic resonance imaging have been recently described in human infants [29]. Moreover, the basal ganglia and thalamic predominant pattern has been associated in neonates with a more severe neonatal encephalopathy and with a greater risk of neurodevelopmental impairment [18]. Uterine rupture can result in an acute and profound asphyxia and this fact might explain the predominant basal ganglia and thalamic pattern of injury observed in our newborn babies [24, 26].

Our study shows a high incidence of adverse outcome in this population: 4.75% neonatal mortality, and 15% neurological disability among survivors.

Our study has several limitations related to the low prevalence of uterine rupture as well as the total number of infants with HIE in spite of including almost 60,000 births. These limited the analysis of risk factors associated with HIE in infants delivered after a uterine rupture. Furthermore, because of the retrospective method, data regarding some obstetric conditions such as fetal or placental extrusion, or elapsed time between clinical manifestations of uterine rupture and delivery, were missing and we were unable to explore the relationship between these perinatal factors and neonatal outcome.

In conclusion, our results show that uterine rupture is a considerable sentinel event that involves a high rate of early neurological morbidity, as well as a high prevalence of long-term neurodevelopmental impairment. In the current debate about the risks and benefits of attempting a vaginal birth after cesarean section, the real consequences of a uterine rupture for the newborn infant should be taken into account.

Acknowledgments

Dr. Martínez-Biarge is supported by a grant FIS CM06/00219 from the Spanish Ministry of Health.

References

- [1] American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, and American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006;117:1444–7.
- [2] American Heart Association and American Academy of Pediatrics. Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC) of Pediatric and Neonatal Patients: Neonatal Resuscitation Guidelines. *Pediatrics*. 2006;117:e1029–38.
- [3] Bujold E, Gauthier RJ. Neonatal morbidity associated with uterine rupture: what are the risk factors? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:311–4.
- [4] Flamm BL. Once a cesarean, always a controversy. *Obstet Gynecol*. 1997;90:312–5.
- [5] Flamm BL. Vaginal birth after caesarean (VBAC). *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2001;15:81–92.

- [6] García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994;93:230-240.
- [7] Greene MF. Vaginal delivery after cesarean section – is the risk acceptable? *N Engl J Med*. 2001; 345:54-55.
- [8] Guise J-M. Vaginal delivery after cesarean section. *Br Med J*. 2004;329:359-60.
- [9] Guise J-M, McDonagh MS, Osterweil P, Nygren P, Chan BKS, Helfand M. Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous cesarean section. *Br Med J*. 2004;329:19-23.
- [10] Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol*. 2002;100:749-53.
- [11] Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al., for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2004;351:2581-9.
- [12] Leung AS, Leung EK, Paul RH. Uterine rupture after previous cesarean delivery: maternal and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:945-50.
- [13] Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1391-4.
- [14] Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in weight, length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;37:403-8.
- [15] Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2001;345:3-8.
- [16] MacLennan AH, for an International Cerebral Palsy Task Force. A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy – an international consensus statement. *Br Med J*. 1999; 319:1054-9.
- [17] Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueiros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1995;127:786-93.
- [18] Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2005;146:453-60.
- [19] Myers RE. Two patterns of brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112: 246-76.
- [20] Myers RE. Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. *Adv Neurol*. 1975;10:223-34.
- [21] National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. Electronic monitoring guidelines: research guidelines for interpretation. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1385-90.
- [22] Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterine rupture: risk factors and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1042-6.
- [23] Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterine rupture: differences between a scarred and an unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:425-9.
- [24] Pasternak JF, Gorey MY. The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant. *Pediatr Neurol*. 1998;18:391-8.
- [25] Pettersson KW, Grunewald C, Thomassen P. Uterine rupture and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:1337-41.
- [26] Roland EH, Poskitt K, Rodriguez E, Lupton BA, Hill A. Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury: clinical features and neuroimaging. *Ann Neurol*. 1998;44:161-6.
- [27] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth after previous caesarean birth. RCOG green-top guideline n° 45. London: RCOG 2007.
- [28] Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *Br Med J*. 1988;297:24-7.
- [29] Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, Ward P, Allsop J, Coussell S, et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol*. 2006;36:582-92.
- [30] Shipp TD, Zelop C, Repke JT, Cohen A, Caughey AB, Lieberman E. The association of maternal age and symptomatic uterine rupture during a trial of labor after prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002;99:585-8.
- [31] Smith GCS, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Risk of perinatal death associated with labor after previous cesarean delivery in uncomplicated term pregnancies. *J Am Med Assoc*. 2002;287:2684-90.
- [32] Spong CY, Landon MB, Gilbert S, et al., for the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2007;110:801-807.
- [33] Turner MJ. Uterine rupture. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2002;16:69-79.
- [34] Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:2021-8.
- [35] Yap OWS, Kim E, Laros RK. Maternal and neonatal outcomes after uterine rupture in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1576-81.

Received February 9, 2008. Revised May 11, 2008. Accepted June 18, 2008. Previously published online August 4, 2008.