

HIPOXIA FETAL INTRAPARTO

Dra. Elsa Andina

Jefe de División Obstetricia, Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá.

El manejo intraparto del distress fetal es un desafío para los obstetras, a causa de las dificultades en la interpretación del patrón de Frecuencia cardíaca fetal (FCF), actualmente el método más difundido de control de la vitalidad fetal intraparto, y de la confusión acerca de la definición de asfixia.¹

La alteración progresiva de llegada de O₂ al feto produce distintas situaciones :

- *Hipoxemia*: Disminución del contenido de O₂ en la sangre.
- *Hipoxia*: Disminución del contenido de O₂ en los tejidos.
- *Acidemia*: Aumento en la concentración de H⁺ en la sangre.
- *Acidosis*: Aumento en la concentración de H⁺ en los tejidos.
- *Asfixia intraparto*: Acidosis resultante de la hipoxia progresiva in útero.

Los términos distress fetal y asfixia se utilizan e intercambian frecuente y erróneamente pero:

Mientras que el distress fetal agudo en el trabajo de parto es una condición de progresiva hipoxia y acidosis que es usualmente diagnosticado por signos característicos en el patrón cardíaco fetal y cuando es posible por la medición del pH en cuero cabelludo, la asfixia al nacimiento es un severo disturbio en la provisión de O₂ al feto que se desarrolla en el 1º o 2º estadio de trabajo de parto y que se confirma por acidosis metabólica en sangre de cordón fetal (pH <7, Déficit de base < -12mmol/L), score de Apgar persistentemente bajo y disturbios funcionales en varios órganos (incluyendo SNC).^{2,3,4,5,6}

El daño cerebral perinatal en el feto maduro usualmente se debe a asfixia intrauterina siguiendo a la reducción aguda de la circulación uterina o umbilical, afectándose sobre todo las regiones parasagitales de la corteza cerebral y la ganglia basal.⁷⁻¹³ El feto reacciona a la pérdida severa de oxígeno con activación del sistema nervioso simpático adrenérgico y con la redistribución del flujo a favor de los órganos centrales (cerebro, corazón y glándulas adrenales), y reduciendo el flujo sanguíneo hacia órganos no vitales que utilizan el metabolismo anaerobio para la producción de energía bajo condiciones de limitaciones de oxígeno disponible .e.g, intestino y músculo¹⁴ hasta que finalmente se produce la injuria también en los órganos preservados en un primer momento. La variedad más común de injuria neuronal resultante de la injuria hipóxico-isquémica en el infante de término es la "necrosis neuronal selectiva".¹⁵ Los signos neuropatológicos de encefalopatía hipóxico-isquémica son determinados por factores como el tipo y la severidad de insulto, la edad gestacional y el estado metabólico, incluyendo la temperatura del niño.

Datos en humanos obtenidos de RN en el momento del nacimiento y durante el desarrollo subsecuente, establecieron que la asfixia aguda del feto in útero puede resultar en un espectro de efectos sobre el feto, incluyendo la muerte o la sobrevivida con permanente daño neurológico o recuperación completa aparente.¹⁶

La injuria celular se produce a través de cambios metabólicos ocurridos en dos fases¹⁷⁻³³ (*Figura 1*).

El cerebro fetal y neonatal es particularmente vulnerable al daño oxidativo a causa de:

- Alta concentración de lípidos.
- Alta tasa de consumo de oxígeno.
- Bajos niveles de antioxidantes.
- Gran disponibilidad de hierro libre.
- La parálisis cerebral (PC) es relativamente poco común, ocurriendo en 1-2 /1000 nacidos vivos.

La incidencia de encefalopatía neonatal atribuible a hipoxia intraparto, en ausencia de factores preconcepcionales o anormalidades anteparto se estima en aproximadamente 1,6 ‰ y la mayoría de los niños asfixiados no tienen PC. Sólo el 10-15% de los casos de PC desarrollados después del nacimiento a término se produce como consecuencia de la encefalopatía hipóxica durante el trabajo de parto y parto. ^{34,35}

Figura 1 Desarrollo de la injuria celular debido al insulto hipóxico-isquémico

• Primera fase

Insulto Hipóxico-Isquémico

↓ O₂ y glucosa

↓ ATP cerebral

Alteración bomba Na/K

Despolarización de la membrana celular

Liberación de neurotransmisores y glutamato

Activación de receptores glutamato (NMDA)

↑ Ca⁺⁺ intracelular

Activación de enzimas (proteasas, nucleasas y endonucleasas) intracelulares

↑ de actividad de nNOS*

↑ de NO difusible **

• Segunda fase

REPERFUSION

↑ O₂ y glucosa de la mitocondria dañada

↑ Exceso superóx.
↑ Fe libre

↑ Peroxinitritos

Liberación de radicales libres

INJURIA CELULAR

* nNOS: óxido nítrico sintetasa neuronal.

** ON: óxido nítrico.

Hasta hace algunos años, se asumía que la hipoxia-isquemia perinatal era la causa primaria de encefalopatía neonatal y parálisis cerebral. Estudios epidemiológicos posteriores, sugirieron que existe una diversidad de causas alternativas que pueden estar relacionadas con esta patología como enfermedad tiroidea materna, exposición a citomegalovirus, toxoplasmosis, rubéola, ingestión de metilmercurio, deficiencia de ácido fólico, causas genéticas, malformaciones severas, anomalías de los sistemas inmunes y hemostáticos³⁶⁻⁴³. La probabilidad de predisposiciones genéticas es también frecuentemente planteada.

Asimismo, la corioamnionitis clínica y subclínica y la fiebre materna durante el trabajo de parto incrementan el riesgo fetal de parálisis cerebral, aun cuando no haya evidencia clínica de compromiso de intercambio de gases intrauterinos⁴⁴⁻⁵⁸ (Tabla 1).

Varios autores investigaron factores que afectan el resultado perinatal en casos de hipoxia-isquemia.⁶⁶⁻⁷²

Para investigar los factores de riesgo para bajos scores de Apgar, encefalopatía hipóxico-isquémica y su relación con muerte o discapacidad, Milsom et al. realizaron un estudio re-

Tabla 1: Condiciones asociadas a Parálisis Cerebral

Maternas:

| | | |
|-----------------------------|---------|--------------------------------------|
| Retardo mental | RR: 6,5 | |
| Convulsiones mayores | RR: 6,7 | Nelson-Ellenber (1985) ⁵⁹ |
| Hipertiroidismo | RR: 4,9 | |

Fetales:

| | | |
|---|---|--|
| a) Malf. congénitas mayores | RR: 3,8 RR: 15,6 | Nelson et all (1985) –no SNC ⁵⁹ Torfs (1990) ⁶⁰ |
| b) Defectos congénitos no severos | RR: 6,1 | Torfs (1990) ⁶⁰ |
| c) Peso al nacer | | |
| | Proyecto Colaborativo Perinatal (CPP) | (Nelson, 1985) ⁵⁹ |
| | <2.500 grs. RR: 4,9 | |
| | <2.000 grs. RR: 13,7 | |
| | Pharoah: Estudio epidemiológico Inglés, 1998 ^{61,62} | |
| | <1.000 grs. RR: 78,1 | } RR: 71 |
| | >2.500 grs RR: 1,1 | |
| d) Embarazos múltiples ^{63,64,65} | | |
| Embarazos dobles/simples | RR: 12 RR: 4,6 | Grether (1993) ⁶³ Petterson (1993) ⁶⁴ |
| Embarazos triples/simples | RR: 17,5 | Petterson (1993) ⁶⁴ |

prospectivo en neonatos de término con asfixia al nacimiento⁷³ (Tabla 2).

La causa de los disturbios neurológicos en el RN son habitualmente atribuidos a asfixia intraparto, por la presencia de:

- Anormalidades en la FCF.
- Líquido amniótico meconial.
- Bajos scores de Apgar.
- Encefalopatía neonatal.
- Células rojas nucleadas y/o
- Acidosis en sangre de cordón umbilical.

Todos ellos son considerados signos de asfixia intraparto pero pueden corresponder a daño neurológico preexistente y no estar relacionados con injuria asfíctica aguda intraparto.

La oportunidad de la injuria neurológica perinatal ha sido tema de frecuente controversia en la determinación de causas médico legales.

El American College of Obstetrics & Gynecology (ACOG) propuso respetar criterios muy estrictos para identificar infantes que han sufrido injuria intrapartum.⁷⁴

Los criterios que según el ACOG definen un evento intraparto agudo de suficiente magnitud como para causar PC son:

Criterios que definen eventos intrapartos agudos causantes de PC

1. Evidencia de acidosis metabólica en sangre arterial de cordón umbilical obtenida al nacimiento (pH < 7 y déficit de base < -12mmol/L).
2. Inicio temprano de encefalopatía neonatal severa o moderada en niños nacidos a las 34 semanas o más de gestación.
3. Parálisis cerebral de tipo espástica cuadripléjica o disquinética.

Tabla 2: Factores de riesgo asociados a asfixia al nacimiento en niños de término (Milsom y col.⁷²).

| Factor de riesgo | OR | (IC 95%) |
|-----------------------------------|------|--------------|
| Estado civil soltera | 7,1 | (2,0 - 27,6) |
| LAM | 4,1 | (1,8 - 9,8) |
| Nacimiento operatorio | 8,7 | (3,4 - 24,6) |
| Nacimiento en pelviana | 20,3 | (3,0 - 41,6) |
| Aumento de ocitocina | 2,9 | (1,4 - 6,3) |
| Complicaciones de cordón | 15,8 | (2,1 - 34,1) |
| Compresión ext. al nacer | 6,2 | (1,3 - 45,7) |
| Score cardiotocográfico | 0,5 | (0,4 - 0,6) |
| Variabilidad FCF normal | 0,4 | (0,2 - 0,6) |
| Dec. Repetidas (tardías o var.) | 29,4 | (5,7 - 540) |
| Dec. Ocasionales (tardías o var.) | 2,2 | (1,3 - 3,8) |
| Ausencia de aceleraciones | 5,2 | (2,0 - 16,4) |

- Exclusión de otras etiologías identificables como trauma, desórdenes de la coagulación, condiciones infecciosas o desórdenes genéticos.

Criterios que sugieren oportunidad intraparto pero no son específicos de insulto asfíctico

- Evento hipóxico centinela que ocurrió inmediatamente antes o durante el trabajo de parto.
- Bradycardia fetal súbita y sostenida o ausencia de variabilidad en el FHR, en presencia de desaceleraciones persistentes, tardías o variables, usualmente después de un evento hipóxico centinela cuando el patrón fue previamente normal.
- Score de Apgar de 0-3 después de los 5 minutos.
- Inicio de compromiso multisistémico dentro de las 72 horas del nacimiento.
- Estudio temprano de imágenes que muestra evidencia de anomalías cerebrales agudas no focales.

Bibliografía

- Penning S, Garite T. Management of fetal distress. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1999; 26:(2).
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal and neonatal neurologic injury. *Tech Bull* 1992; 163.
- Schneider H-Z. *Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205:(6).
- Gilstrap LC, Leveno J. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:825-830.
- Goldaber K, Gilstrap LC. Pathologic fetal acidemia. *Obstet. Gynecol* 1991; 78:(6) 1103-1108.
- Helwig JT, Parer JT. Umbilical cord blood acid-base state: What is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1807-1814.
- Ball RH, Parer JT. Cerebral blood flow and metabolism in asphyxiated fetuses resulting in seizures. *J Mat Fet Med* 1994; 3:157-162.
- Field DR, Parer Jt. Cerebral oxygen consumption during asphyxia in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1990; 14:131-137.
- Gunn A, Parer JT. Cerebral histologic and electrocorticographic changes after asphyxia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1992; 31:486-491.
- Mallard E, Williams C. Frequent episodes of brief ischemia sensitize the fetal sheep brain to neuronal loss and induce striatal injury. *Pediatr Res* 1993; 33:61-65.
- Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term newborn. *Neuropathology, clinical aspects, and neuroimaging. Clin Perinatol* 1997; 24:607-625.

- Williams CE, et al. Outcome after ischemia in the developing sheep brain: an electroencephalographic and histological study *Ann Neurol* 1992; 31:14-21.
- Penrice J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in normal preterm and term infants, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res* 1996; 40:6-14.
- Dubiel GO. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. *Ultrasound Obstetrics & Gynecology* 2002; 20(Issue 2):117.
- Terrie E. Inder mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000; 5 3-16.
- Parer J. Effects of Fetal Asphyxia on Brain Cell Structure and Function: Limits of Tolerance. *Comp. Biochem. Physiol* 1998; 119A:(3).
- Hamrick Shannon E. The injury response in the term newborn brain: can we neuroprotect? *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2):147-154.
- Myers RE. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obst Gynecol* 1972; 112:246-276.
- Richardson B, Patrick J. Cerebral oxidative metabolism in the fetal lambs: Relationxhip to electrocortical state. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:426-431.
- Palmer C, Menzies SL, et al. Changes in iron histochemistry after hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat. *J Neuroscires* 1999; 56:60-71.
- Gurd JW, Bissoon N. Differential effects of hypoxia-ischemia on subunit expresión and tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor in 7-21 day-old rats. *J Neurochem* 2002; 82:848-856.
- Ferriero DM. Oxidant mechanisms in neonatal hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci* 2001; 23:198-202.
- Fullerton HJ, Diterlberg JS, et al. Copper/zinc superoxide dismutase transgenic brain hydrogen peroxide after perinatal hypoxia ischemia. *Ann Neurol* 1998; 44:357-364.
- Aito H, Aalto KT. Biphasic ATP depletion caused by transient oxidative exposure is associated with apoptotic cell death in rat embryonal cortical neurons. *Pediatr Res* 2002; 52:40-45.
- Sheldon RA, Aminoff A, et al. Perinatal murine brain hypoxia-isquemia: role of glutathione peroxidase after perinatal hypoxia ischemia. *Ann Neurol* 1998; 44:347-364.
- Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:1010-1014.
- Du Plessis AJ, Johnston MV. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Cellular mechanisms and potential strategies for neuroprotection. *Clin Perinatol* 1997; 24:627-654.
- Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic ischemic neuronal death. *Trends Neurosci* 1995; 18:58-60.
- Johnston MV. Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain. *Brain Dev* 1995; 17:301-306.
- Goplerud JM, Mishra OP. Brain cell membrane dysfunction following acute asphyxia in newborn piglets. *Biol Neonate* 1992; 61:33-41.
- Marks KA, et al. Delayed vasodilation and altered

- oxygenation after cerebral ischemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1996; 39:48-54.
32. Marks KA, et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates delayed vasodilatation and increases injury after cerebral ischemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1996; 40:185-191.
 33. Mallard EC, et al. Neuronal damage in the developing brain following intrauterine asphyxia. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7:647-653.
 34. Blair E. Intrapartum asphyxia: A rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1998; 112:515-519.
 35. Nelson KB, Ellenberg J. Antecedents of cerebral palsy. *N Engl J Med* 1986; 315:81-86.
 36. 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; 317:1554-1558.
 37. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44:665-675.
 38. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278:207-211.
 39. Nelson KB. Medical-legal issues facing neurologists. The neurologically impaired and alleged malpractice. *Neurologic Clinics* 1999; 17:284-293.
 40. Nelson KB, Ellenberg JH. The asymptomatic newborn and risk of cerebral palsy. *Am J Disease Child* 1987; 141:1333-1335.
 41. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1998; 82:240-249.
 42. Alberman E. Antenatal and perinatal causes of handicap: epidemiology and causative factors. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 2:9-19.
 43. Stanley FJ. Prenatal determinants of motor disorders. *Acta Paediatr* 1997; 422 (Suppl):92-102.
 44. Busto R, et al. The importance of brain temperature in cerebral ischemic injury. *Stroke* 1989; 20:1113-1114.
 45. Minamisawa H, Smith ML. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10 and 15 minutes of forebrain ischemia. *Am Neurol* 1990; 28: 26-33.
 46. Sirimanne ES, et al. The effect of prolonged modification of cerebral temperature on outcome after hypoxic ischemic brain injury in the infant rat. *Pediatr Res* 1996; 39:591-597.
 47. Foster Barber A, Ferriero DM. Neonatal encephalopathy in the term infant: neuroimaging and inflammatory cytokines. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:20-24.
 48. Shalak LF, Lupton AR, et al. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants. *Pediatrics* 2002; 110:673-680.
 49. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42:1-8.
 50. Alexander JM, Gilstrap LC, et al. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1998; 91:725-729.
 51. Gomez R, Romero R, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194-202.
 52. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: Is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:553-558.
 53. Yoon BH, Romero R, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1433-1440.
 54. Dammann O, Leviton A. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in the preterm infant. *Semin Pediatr Neuro* 1998; 5:190-201.
 55. Ornoy A, Altshuler G. Maternal endotoxemia, fetal anomalies, and central nervous system damage: A rat model of a human problem. *Am J Obstet* 1976; 124:196-204.
 56. Dexter SC, Malee MP, Pinar H, et al. Influence of chorioamnionitis on developmental outcome in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1999; 94:267-273.
 57. Yoon BH, Kim CJ, et al. Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:797-802.
 58. Adinolfi M. Infectious diseases in pregnancy, cytokines and neurological handicap: An hypothesis. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:549-553.
 59. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. I Univariate analysis of risk. *Am J Disease Child* 1995; 139:1031-1038.
 60. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986; 315:81-86.
 61. Pharoah PO, Platt MJ. The changing epidemiology of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75:169-173.
 62. Pharoah PO, et al. Birthweight specific trends in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1990; 65:602-606.
 63. Grether JK, Nelson KB, et al. Twinning and cerebral palsy: Experience in four northern California counties, birth 1983 through 1985. *Pediatrics* 1993; 92:854-858.
 64. Petterson B, Nelson KB. Twins, triplets and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993; 307:1239-1243.
 65. Yokoyama Y, Shimizu T, Hayakawa K. Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets and quadruplets. *Int J Epidemiol* 1995; 24:943-948.
 66. Fretts RC, Schmittiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995; 333:953-7.
 67. Royal College of physicians. Smoking and the young. London: Royal College of Physicians, 1992: 231-5.
 68. Leijon I. The prognostic significance of antenatal

- diagnosis of fetal growth retardation. *Int J Technol Assess Health Care* 1992; 8:176-81.
69. Aylward GP. Perinatal asphyxia: effects of biologic and environmental risks. *Clin Perinatol* 1993; 20:433-49.
70. MacDonald HM, Mulligan JC, Allen AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38, 405 consecutive deliveries. *J Pediatr* 1980; 96:898-902.
71. Levene ML, Kornberg J, Williams TH. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 1985; 11:21-6.
72. Finer NN, Robertson CM, Peters KL, Coward JH. Factors affecting outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *Am J Dis Child* 1983; 137:21-5.
73. Milsom Iam Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *A O G S* 2002; 81(10):909-917.
74. Reporte de ACOG's Task Force sobre encefalopatía y parálisis cerebral. 2003 Pag Web.

Dr. JUAN CRUZ DERQUI

Su fallecimiento nos afecta profundamente.

El Dr. Derqui fue un brillante médico, un profesor, un señor.

Como presidente de la Fundación Aguas Argentinas apoyó con decisión y compromiso el Proyecto de Remodelación en dos etapas del Servicio de Neonatología. Por ello, le estamos muy agradecidos en nombre de los Recién Nacidos que en él se asisten.

Su recuerdo quedará con nosotros y en esta Maternidad para siempre.