

CARACTERIZACIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON ASFIXIA PERINATAL EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL EN COLOMBIA

JAVIER TORRES MUÑOZ, M.D.¹

RESUMEN

Introducción: La asfixia perinatal es una causa importante de morbimortalidad en neonatos y existen eventos maternos que predisponen a padecer esta entidad. **Objetivo:** Identificar los factores maternos que podrían contribuir a la asfixia perinatal y las características de los recién nacidos con este diagnóstico. **Materiales y métodos:** Es un estudio observacional y prospectivo. Se obtuvo la información de las historias clínicas maternas y de los recién nacidos, se consignaron en un formato de recolección de datos, se organizaron en una base de datos en EPI INFO y se realizó un análisis descriptivo. **Resultados:** Ingresaron 113 pacientes a la sala de recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal desde febrero a diciembre de 2008, la prevalencia fue del 19%, se encontró 38,9% maternas con edad de riesgo, solo 30% se realizó adecuado control prenatal y la patología más encontrada fue el trastorno hipertensivo asociado al embarazo (36,1%); en los neonatos con lesión multiorgánica el órgano más afectado fue el pulmón (55,6%), luego corazón (39,8%) y cerebro (31,5%) y la mayor mortalidad se evidenció en los pacientes con encefalopatía hipóxica Sarnat III (71,4%). **Conclusiones:** Existen características maternas que se presentan con mayor frecuencia en los casos de asfixia perinatal, en las que cuya intervención oportuna podrían reflejar una menor incidencia en esta patología; en los neonatos desafortunadamente las lesiones en múltiples órganos se relaciona con peor pronóstico neurológico y disminución en la supervivencia.

Palabras claves: : Asfixia perinatal, Factores de riesgo materno, Sarnat, Encefalopatía hipóxica-

INTRODUCCIÓN

La asfixia perinatal (APN) se puede definir como la agresión producida al feto o al recién nacido alrededor del momento del nacimiento por la falta de oxígeno y/o

¹ Profesor Asistente, Departamento de Pediatría, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle. Unidad de cuidado intensivo neonatal (CIRENA). Correo electrónico:jttml@hotmail.com

Recibido para publicación: enero 15, 2012
Aceptado para publicación: marzo 30, 2012

SUMMARY

Introduction: Perinatal asphyxia as an important cause of newborns morbidity and maternal facts predisposing it. **Objective:** To identify maternal facts that could cause perinatal asphyxia and the characteristics of the newborns having this medical diagnosis. **Materials and methods:** From a study of observation and prospectation were gotten data of the clinical records, all was organized in an EPI INFO data bank and it was developed a descriptive analysis. **Results:** The research found out that in the period between February and December 2008 from a group of 113 newborn patients who had perinatal asphyxia, the prevalence was of 19%, the 38, 9% of their mothers were at risk because of their ages and only 30 % of them had been treated by an adequate prenatal control whose main pathology associated to pregnancy was the hypertension (36, 1%). For newborns who had a multiorgan injury, the organs injured the most were the lung (55, 6%), the heart (39, 8%) and the brain (31, 5%) and the highest rate of death was associated to patients who had hypoxic encephalopathy Sarnat III (71,4%). **Conclusion:** There are maternal characteristics that could be associated to perinatal asphyxia whose timely intervention can cause a lower incidence of this disease. Unfortunately for newborn patients injured organs there is a worse diagnosis and a lower survival rate

Key words: *Perinatal asphyxia, Maternal risk factors, Sarnat, Hypoxic- ischemic encephalopathy*

de una perfusión tisular adecuada. Esta condición conduce a una hipoxemia e hipercapnia con acidosis metabólica significativa¹⁻⁴.

Esta entidad sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad perinatal^{5,6}. Algunos avances en la atención perinatal se ha asociado a una disminución de su incidencia durante el parto, las cifras exactas no se conocen y aun se continúan presentando casos de neonatos con secuelas importantes secundarias a este evento. Estudios previos se han realizado antes de 1990⁷⁻⁹ con pocos estudios longitudinales^{10,11}. Para 1995 la incidencia era aproximadamente de 2 a 9 por cada 1000 nacidos vivos^{10,12}. Actualmente según la OMS, las causas directas de la mortalidad neonatal en el mundo

son por asfixia (21%), neumonía (19%), tétanos (14%), malformaciones congénitas (11%), prematuridad (10%) y sepsis (10%)¹³⁻¹⁶; de estas el 98% ocurren en países en desarrollo¹⁷. En África por ejemplo, el 14% de la mortalidad al nacer es por asfixia perinatal, sin embargo, se consideran que hay en este continente un subregistro por las muertes tempranas que ocurren en casa en los partos rurales que son la mayoría; en un estudio realizado en Nepal¹⁸ la incidencia de asfixia al nacer fue de 9,7 muertes por cada 1000 nacidos vivos asociados con una mortalidad del 30,3%. En Asia, específicamente es Pakistán, la incidencia de asfixia perinatal es muy alta por la limitación en el acceso a los centros de salud en las zonas urbanas y a que sólo una pequeña población (21%) es la que se beneficia de este servicio¹⁹, en un estudio en la India se encontró que el 25% de las muertes perinatales son por asfixia al nacer. Por otro lado en EEUU la incidencia de asfixia perinatal es baja y varían desde 1 hasta 8 por cada 1.000 nacidos vivos²⁰, la mortalidad infantil como consecuencia de esta se ha reducido en un 72% en los años de 1979-1996²¹, aunque no está claro cuánto de esta mejora se puede atribuir a una menor incidencia de la asfixia perinatal²². En América Latina, encontramos en un estudio realizado en Uruguay (2005) una prevalencia de asfixia perinatal del 14,5% representando en este país como la cuarta causa de mortalidad infantil y neonatal, luego del pretermino extremo, las malformaciones congénitas e infecciones^{23,24}. Para el caso del Hospital Universitario del Valle, la asfixia perinatal ocupa el tercer lugar en cuanto a causa de atención en la unidad de recién nacidos aportando el 12,4% de pacientes atendidos, de estos el 23% murieron por causa básica de asfixia perinatal para el año de 2007²⁵.

Una de las lesiones más importantes en el neonato asfíxiado es la encefalopatía hipóxica isquémica²⁶, con consecuencias neurológicas a largo plazo tales como la disfunción cognitiva, demoras en el desarrollo, convulsiones y deterioro sensorial o motor²⁷⁻²⁹. En la hipóxia-isquemia también se pueden lesionar otros tejidos o sistemas como son el riñón (falla renal transitoria), tracto gastrointestinal (intolerancia alimentaria, enterocolitis necrosante), pulmón (hipertensión pulmonar, aspiración meconial), hígado (elevación transitoria de transaminasas), sistema hematológico (trombocitopenia y coagulopatía) y sistema metabólico (hipocalcemia e hipomagnesemia)³⁰.

Este estudio pretende identificar factores maternos que puedan estar asociados a desarrollar asfixia perinatal en nuestra población para generar propuestas de prevención que permitan realizar un manejo adecuado durante el embarazo parto y el nacimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio: Se realizó un estudio observacional prospectivo, en el que se incluyeron todos los neonatos con edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que ingresaron a la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario del Valle en el periodo de febrero a diciembre de 2008 con diagnóstico de asfixia perinatal. Se excluyeron los pacientes con malformaciones congénitas mayores, cromosomopatías, metabolopatías y enfermedades neuromusculares que pudieran alterar los criterios de inclusión por su propia patología de base.

Se realizó un seguimiento a los pacientes desde el momento de ingreso a la unidad hasta que eran dados de alta, durante este periodo de tiempo se recolectaron los datos de las historias clínicas materna y neonatal utilizando un cuestionario que incluía variables consideradas importantes en el desarrollo de la asfixia perinatal. Se le tomaron los gases de la arteria umbilical al neonato y eran llevados a procesar en el laboratorio inmediatamente (antes de la primera hora de nacido). Se utilizó la clasificación del Sarnat la cual era realizada por el pediatra o neonatólogo de turno y verificada posteriormente por el equipo investigador. Se definió como Sarnat 1 aquel paciente con estado de hiperalerta, desinhibición del reflejo de Moro y reflejos de estiramiento y efectos simpáticos; Sarnat 2 aquellos con obnubilación, hipotonía, flexión distal fuerte y convulsiones multifocales; y Sarnat 3 aquellos con estupor o flácidos, convulsiones y funciones suprimidas del tallo cerebral y autonómicas².

Análisis estadístico: Después de contar con todos los datos consignados en los cuestionarios se elaboró una base de datos con el programa Epi-info. Para el control de la calidad de la información se realizaron listados de frecuencias y se evaluaron posibles errores en la digitación. Las variables cuantitativas se resumieron con medidas de tendencia central y medidas de variabilidad. Para el análisis de las variables categóricas se utilizaron frecuencias relativas.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se presentaron 556 ingresos a la Unidad de Recién Nacidos con edad gestacional mayores o igual a 35 semanas, de estos 111 tuvieron diagnóstico de asfixia perinatal, de los cuales se excluyeron del estudio 5 por presentar malformaciones congénitas. La prevalencia de esta patología fue del 19%.

Características maternas: El 38,9% (n=42) de las madres de los recién nacidos asfixiados se encontraba en grupos de edad de alto riesgo, menor de 18 años y mayor de 35 años, y solo el 30% (n=30) habían realizado adecuado control prenatal considerado este como mas de 7 controles. En cuanto a los eventos obstétricos del embarazo actual predominó el trastorno hipertensivo asociado al embarazo (*preclampsia, eclampsia e hipertensión crónica*) en un 36,1% (n=39), seguido por las distocias 23,1% (n=25), alteración de la fetocardia 11,1% (n=12), infecciones 9,2% (n=10), hemorragias del último trimestre 7,2% (n=8) y patologías del cordón 3% (n=3). Hubo 64 maternas a las que se realizó monitoria fetal estrés y/o no estrés de las cuales fue anormal en el 60,9% (n=39). La vía del parto fue vaginal en el 57,4% (n=62) y cesárea en el 42,6% (n=46), de estas últimas 47,8% (n=22) recibieron anestesia regional y 34,7% (n=16) anestesia general. (tabla 1).

En conjunto las causas anteparto representan el 31,5%, las anteparto e intraparto 26,1% y las intraparto 42,4% (figura 1).

Características neonatales: Los pacientes hospitalizados con diagnóstico de asfixia perinatal presentaron un Apgar al minuto menor a tres en el 19% (n=20), de tres a seis en el 66,6% (n=70) y mayor de seis en el 14,3% (n=15); y Apgar a los cinco minutos menor a tres en el 6,7% (n=7), de tres a seis en el 34,3% (n=36) y mayor de seis en el 59,1% (n=62). El pH arterial al nacer fue menor a 7.0 en el 4% (n=4), entre 7.0 y 7.1 en 18,1% (n=18) y mayor o igual a 7.2 en 77,9% (n=77). Necesidad de reanimación de la vía aérea con oxígeno fue del 11,2% (n=11), bolsa y máscara el 37% (n=40), intubación el 26,9% (n=29) e intubación y RCP

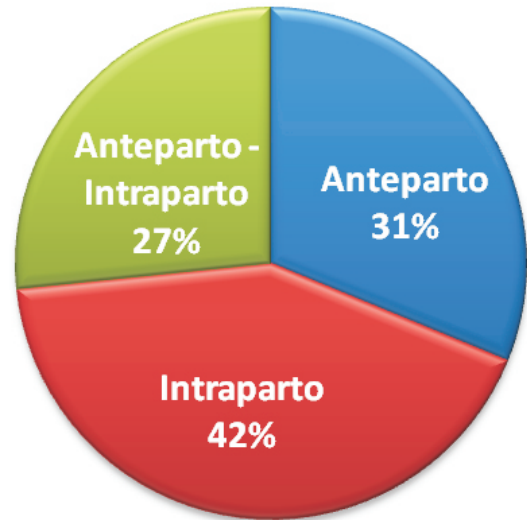


Figura 1. Distribución de los factores de riesgo de los neonatos con asfixia perinatal

(reanimación cardiopulmonar) el 24% (n=26). Pacientes con alteraciones en el peso al nacer (es decir, menor a 2.500 gr y mayor a 4000 gr) fueron 26,4% (n=28) y con líquido amniótico meconiado el 29% (n=31). Egresaron vivos 87,0% (n=94) y muertos 13,0% (n=14) (tabla 2).

Presentaron disfunción multiorgánica 62 neonatos, de estos los órganos agudamente afectados fueron los pulmones en un 55,6% (n=60), sistema cardiovascular 39,8% (n=43), sistema nervioso 31,5% (n=34), alteración metabólica (hipocalcemia) 29,6% (n=32), renal 4,6% 5 (n=5), hematológico 2,8% (n=3) y gastrointestinal 1,9% (n=2), (tabla 3); y por último con respecto a la encefalopatía hipóxica isquémica esta fue leve o sarnat 1 en un 34,3% (n=37), moderada o sarnat 2 en un 53,7% (n=58) y severa o sarnat 3 en un 12,0% (n=13); además es importante resaltar que los que presentaron sarnat 3 tuvieron la mayor mortalidad que fue del 71,4% (n=10). (tabla 4).

DISCUSIÓN

Diferentes factores peri parto pueden tener relación con la presencia y gravedad de la asfixia perinatal, donde tanto la intervención del ginecólogo como la del pediatra juegan un papel importante en el pronóstico del paciente, dado que en ella se puede presentar

Tabla 1
Factores de riesgo materno asociados a los recién nacidos con asfixia perinatal

FACTOR DE RIESGO	No (%)
Edad de riesgo (<18 y >35 años)	
SI	42 (38,9%)
NO	66 (61,1)
Control prenatal adecuado (7 o más)	
SI	30 (30%)
NO	70 (70%)
Sin dato	8
Trastorno hipertensivo asociado al embarazo	
SI	39 (36,1%)
NO	69 (63,9%)
Distocias fetales y/o maternas	
SI	25 (23,1%)
NO	83 (76,9%)
Alteración de la fetocardia	
SI	12 (11,1%)
NO	96 (88,9%)
Infecciones o ruptura de membranas prolongadas	
SI	10 (9,2%)
NO	98 (90,8%)
Hemorragia del tercer trimestre	
SI	8 (7,2%)
NO	100 (92.8%)
Patologías del cordón	
SI	3 (3%)
NO	105 (97%)
Monitoria estrés y no estrés anormal	
SI	39 (60,9%)
NO	25 (39,1%)
Vía del parto	
VAGINAL	62 (57,4%)
CESAREA	46 (42.6)
Tipo de anestesia	
REGIONAL	22 (47,8%)
GENERAL	16 (34,7)
Sin datos	8

lesiones multiorganicas en las que algunas serán recuperables pero otras desafortunadamente son

irreversibles como lo es la lesión cerebral, de allí la importancia de la búsqueda de factores que se puedan

Tabla 2
Características de los recién nacidos con asfixia perinatal

CARACTERISTICA	No (%)
Apgar al 1 minuto	
<3	20 (19,1)
3 – 6	70 (66,6)
>6	15 (14,3)
Sin datos	3
Apgar a los 5 minutos	
<3	7 (6,7)
3 – 6	36 (34,3)
>6	62 (59,1)
Sin datos	3
pH en sangre de la arteria umbilical en la primera hora de vida	
< 7.0	4 (4)
7.0 – 7.1	18 (18,1)
> o = 7.2	77 (77,9)
No tomados	9
Reanimación en sala de parto	
NO PRECISO REANIMACION	12 (11,2%)
VENTILACION (Ambu)	40 (37%)
INTUBACION	29 (26,9%)
INTUBACION Y RCP	26 (24%)
Peso al nacer con riesgo (< 2500 gr - > 4000 gr)	
SI	28 (26,4%)
NO	80 (73,6)
Liquido amniótico meconiado	
SI	31 (29%)
NO	77 (71%)

identificar tempranamente. La prevalencia en este estudio fue del 19%, cifra que es similar a la presentada en otros países en vía de desarrollo.

En el camino hacia la asfixia perinatal, este puede tener su inicio en el preparto, durante el parto o el postparto^{18,31}, en nuestra población tuvimos eventos que se presentaron principalmente en el momento del intraparto.

Existen varios estudios que asocian un aumento en el riesgo de asfixia perinatal con algunos eventos obstétricos como la hemorragia anteparto, fiebre

materna, preeclampsia, eclampsia, ruptura prolongada de membranas, y obstrucción del parto^{18,32-37}. En nuestro estudio las madres de los pacientes con asfixia presentaban principalmente trastorno hipertensivo asociado al embarazo, con alteración en la monitoria fetal en la mayoría y solo la tercera parte nacieron con el líquido amniótico meconiado.

Existen varios indicadores que se presentan en el sufrimiento fetal perinatal como la frecuencia cardiaca fetal anormal o líquido amniótico teñido de meconio, retraso en la inicio de la respiración espontánea con un Apgar bajo (<6 o 7 a los 5 minutos), necesidad de

Tabla 3
Órganos más afectados en los neonatos con asfisia perinatal

ORGANO	No (%)
Pulmones	60 (55,6)
Cardiovascular	43 (39,8)
Sistema nervioso	34 (31,5)
Metabólico	32 (29,6)
Renal	5 (4,6)
Hematológico	3 (2,8)
Gastrointestinal	2 (1,9)

reanimación y/o ventilación, acidosis metabólica (pH del cordón <7,0 o 7,1 y déficit de bases > 12 mmol / l), lesión neurológica, alteración multiorgánica y hallazgos anormales en las imágenes cerebrales. De todo lo anterior, el concepto de lesión neurológica es generalmente aceptado como un criterio esencial para el diagnóstico de asfisia perinatal por las secuelas a largo plazo³⁸. Casi todos nuestro pacientes tuvieron apgar bajo al nacer con necesidad de reanimación o ventilación, aunque con pH arterial mayor a 7.2 y con una buena recuperación posterior, excepto los que tenía un sarnat 3.

En el estudio realizado por Shah et al.³⁹, se observa que un retraso en la recuperación de la acidosis metabólica inicial se correlaciona con un peor pronóstico⁴⁰, dato que concuerda con lo hallado en nuestro estudio, puesto que pacientes con pH muy bajo (menor a 7.0) fueron los que presentaron mayor lesión multiorgánica y más mortalidad. Además esta afectación multiorgánica que se suele presentar en pacientes con asfisia más grave y también la existencia de hipotensión arterial y/o disfunción miocárdica se ha asociado con resultados neurológicos adversos, ya que puede agravar la isquemia cerebral^{5,38,41}; aunque también es esperable que ante la existencia de una lesión cerebral se aumente la

Tabla 4
Encefalopatía hipóxica

CLASIFICACION	No (%)	MORTALIDAD
SARNAT I	37 (34,3)	0
SARNAT II	58 (53,7)	4 (28,6%)
SARNAT III	13 (12,0)	10 (71,4%)

presencia de afectación extraneurológica, dado que la base patogénica común es la lesión hipoxica-isquémica⁴².

Por otra parte, una nueva clasificación para la encefalopatía hipóxica isquémica ha ganado interés en la literatura^{43,44}, y es el sistema de clasificación de Sarnat y Sarnat que fue desarrollado en 1976⁴⁵, este actualmente sigue siendo ampliamente utilizado y es la base para la mayoría de los modelos de clasificación. El Sarnat ha ayudado a aclarar las categorías de la encefalopatía hipóxica isquémica y a mejorar su utilidad en los estudios de pronóstico⁴⁶; en nuestro estudio encontramos que los neonatos con mayor sarnat fueron los que presentaron menor sobrevida y mayores secuelas. Otra importancia de esta clasificación es que permite pronosticar a largo plazo en la asfisia perinatal severa las posibles discapacidades motoras graves, retraso mental, parálisis cerebral y los trastornos convulsivos que pueden presentar estos pacientes⁴⁷⁻⁴⁹; no obstante también vemos como las lesiones cerebrales se relaciona con alteraciones en el electroencefalograma y en las neuroimágenes sobretodo si son lesiones severas⁴⁸.

Los estudios experimentales^{50,51} han demostrado que en la asfisia perinatal severa se presentan una serie de acontecimientos bioquímicos adversos a nivel cerebral que incluyen aumento en los niveles de los neurotransmisores, la producción excesiva de los radicales libres, un aumento del calcio intracelular y una estimulación de mediadores inflamatorios y segundos mensajeros que inician la muerte celular apoptótica. Estas alteraciones en el metabolismo energético cerebral pueden ser observadas durante y después del insulto. Actualmente existen varios estudios mostrando los beneficios de la hipotermia en el tratamiento de la asfisia moderada^{48,50-52}, se ha observado beneficios en la supresión extracelular de la síntesis de óxido nítrico, de glutamato, de radicales libres en el cerebro, todos estos cambios en últimas lo que buscan es conservar el metabolismo de la energía cerebral, reducir el edema cerebral citotóxico y la presión intracraneales e inhibir la apoptosis.

CONCLUSIÓN

La asfisia perinatal es una entidad que se sigue presentando con un porcentaje importante a pesar de todos los avances tecnológicos maternos y neonatales,

principalmente en nuestros países en vía de desarrollo cuya incidencia es alta, tal vez por el nivel de pobreza y falta de acceso a los servicios de salud de manera oportuna; estamos seguros que mejoras en los programas en salud pública y un monitoreo clínico estricto de las madres embarazadas en trabajo de parto en todas las instituciones es una de las herramientas más económica y eficaz para detectar alteraciones fetales precoces que nos permitan tomar decisiones oportunas en el manejo obstétrico/pediátrico y que el uso de la hipotermia en los pacientes con asfixia es una alternativa que ha demostrado ser útil para evitar la encefalopatía hipóxica isquémica con secuelas neurológicas severas e irreversibles.

Conflicto de Intereses: El autor del artículo declara no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración del presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319:1054–1059
2. Handel M, Swaab H, Vries L, Jongmans M. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 645–654
3. García AA. Estado fetal no tranquilizador, asfixia perinatal y encefalopatía neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 1-4
4. Volpe JJ. Encefalopatía hipóxica isquémica. En: *Neurología del Recién Nacido*. 4 ed. Philadelphia: Saunders 2005: 289-341
5. Moss W. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol* 2002; 22: 484-495
6. Gardosi J. Monitoring technology and clinical perspective, in intrapartum Fetal Surveillance, C.o.a.G Editor. (Baillet's): Montreal 1996: 325-357
7. Stewart JH, Andrews J, Cartledge PH. Numbers of deaths related to intrapartum asphyxia and timing of birth in all Wales perinatal survey, 1993–5. *BMJ* 1998; 316: 657–660
8. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxicischaemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 461–466
9. 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
10. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995; 84: 927–932
11. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxicischaemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 461–466
12. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1549–1553
13. World Health Organization. Basic newborn resuscitation: A practical guide. Geneva: WHO 1997
14. Delgado M, Muñoz A, Orejuela L, Sierra C. Algunos factores de riesgo para mortalidad neonatal en un hospital de III nivel, Popayán. *Colomb Med* 2003; 34: 179-185
15. World Health Organization. Technical Report. Perinatal mortality: a listing of available information. Geneva: WHO 1996
16. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimated of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147–1152
17. Moss W, Darmstadt GL, Marsh DR, Black RE, Santosham M. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol* 2002; 22: 484-495
18. Lee A, Mullany L, Tielsch J, Katz J, Khatri S, LeClerq S, et al. Risk Factors for Neonatal Mortality Due to Birth Asphyxia in Southern Nepal: A Prospective, Community-Based Cohort Study. *Pediatrics* 2008; 121: 1381: 1390
19. Majeed R, Memon Y, Majeed F, Parveen N, Rajar D. Risk factors of birth asphyxia. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19 (3)
20. American College of Obstetrics and Gynecology: Task force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: Defining the pathogenesis and pathophysiology. American College of Obstetrics and Gynecology, Washington DC 2003
21. Guyer B, Martin JA, MacDorman MF, Anderson RN, Strobino DM. Annual summary of vital statistics—1996. *Pediatrics* 1997; 100: 905–918
22. Wu Y, Backstrand K, Zhao S, Fullerton H, Johnston C. Declining Diagnosis of Birth Asphyxia in California: 1991–2000. *Pediatrics* 2004; 114: 1584–1590
23. Briozzo L, Sosa C, Martínez A, Rodríguez F, Ferreiro G, Panizza R, et al. Análisis de la prevalencia de sufrimiento fetal agudo, asfixia perinatal y síndrome hipóxico isquémico en la maternidad de Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Gin Obstet* 2003; 41: 84-91
24. Nozar F, Fiol V, Briozzo L. Análisis de la prevalencia de sufrimiento fetal agudo síndrome hipóxico isquémico en la maternidad de Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Gin Obstet* 2005; 43: 45-49
25. Gartner ME, Boletín estadístico neonatal 2007 Fundación CIRENA comparación primer semestre 2006 – 2007; septiembre 2007: 5-6
26. García A, Jiménez Q. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. Madrid: Asociación Española de Pediatría 2002: 43-51
27. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 56–64
28. Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia ischemia: relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res* 1990; 27: 317–326
29. Scafidi J, Gallo V. New Concepts in Perinatal Hypoxia Ischemia Encephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2008; 8: 130–138
30. Perterra A, Figueras J, Sebastiani G, Rovira N, Krauel X. Asfixia perinatal: relación entre afectación cardiovascular, neurológica y multisistémica. *Acta Pediatr Esp* 2008; 66: 494-501
31. Handel M, Swaab H, Vries L, Jongmans M. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2008; 166: 645–654
32. Kaye D. Antenatal and intrapartum risk factors for birth asphyxia among emergency obstetric referrals in Mulago hospital, Kampala, Uganda. *East Afr Med J* 2003; 80: 140–143
33. Mbweza E. Risk factors for perinatal asphyxia at Queen

- Elizabeth Central Hospital, Malawi. *Clin Excell Nurse Pract* 2000; 4: 158–162
34. Daga AS, Daga SR, Patole SK. Risk assessment in birth asphyxia. *J Trop Pediatr* 1990; 36: 34–39
 35. Chandra S, Ramji S, Thirupuram S. Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors in hospital births. *Indian Pediatr* 1997; 34: 206–212
 36. Hall DR, Smith M, Smith J. Maternal factors contributing to asphyxia neonatorum. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 192–195
 37. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback1 A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at termin a swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 909–917
 38. American College of Obstetrics and Gynecology: Task force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: Defining the pathogenesis and pathophysiology. American College of Obstetrics and Gynecology, Washington DC 2003
 39. Shan Karan S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574–1584
 40. Trevisanuto D, Pitton M, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB concentrations in umbilical cord blood of healthy term neonates. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1463–1467
 41. Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, Cheah FC, Fadzil YJ, Abdul-Aziz BB, et al. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 331–337
 42. González de Dios J, Moya Benavent M, Carratalá Marco F. Diferencias perinatales en relación con la severidad de las asfisia perinatal. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 46–53
 43. Ferriero D. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004; 351: 1985–1995
 44. Miller SP, Latal B, Barnwell A, Barkovich AJ, Ferriero DM, Clark H, et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am J Obst Gyn* 2004; 190: 93–99
 45. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696–705
 46. Robertson CM, Finer NN. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993; 20: 483–500
 47. Volpe JJ. Neurology of the newborn. Saunders, Philadelphia 2001
 48. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. *BMC Pediatric* 2008; 8: 17
 49. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 628–636
 50. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallstrom A, Loberg EM, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport* 1997; 8: 3359–3362
 51. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1193–1199
 52. Wagner BP, Nedelcu J, Martin E. Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 2002; 51: 354–360