

**CARACTERIZACIÓN DEL COMPROMISO DE ÓRGANOS BLANCO EN
PACIENTES RECIEN NACIDOS CON ASFIXIA PERINATAL SEVERA EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

Trabajo de grado para optar al título de especialista en Pediatría

Camila Alejandra Valencia Dálloz

Estudiante Especialización en Pediatría

Universidad Industrial de Santander

Director

Luis Alfonso Pérez Vera

Pediatra Neonatólogo

Coodirector

Maria Azucena Niño Tovar

Pediatra Neonatólogo

Asesor metodológico

Luis Alfonso Díaz Martínez

Pediatra epidemiólogo

**BUCARAMANGA, COLOMBIA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
FACULTAD DE SALUD
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
2021**

Tabla de Contenido

1.	JUSTIFICACIÓN.....	4
2.	ESTADO DEL ARTE	5
2.1	Definición	5
2.2	Incidencia, prevalencia y mortalidad por asfixia perinatal	5
2.3	Factores de riesgo	6
2.4	Transición neonatal.....	6
2.5	Fisiopatología de la asfixia y mecanismos adaptativos.....	7
2.6	El papel de los gases de sangre arterial de cordón	8
2.7	Compromiso y disfunción multiorgánica por asfixia perinatal	8
2.8	Hipotermia terapéutica	13
3.	OBJETIVOS	15
3.1	Objetivo General	15
3.2	Objetivos Específicos.....	15
4.	METODOLOGÍA.....	16
4.1	Diseño del estudio.....	16
4.2	Población.....	16
4.2.1	Criterios de inclusión.....	16
4.2.2	Criterios de exclusión	16
4.3	Tamaño de la muestra.....	16
4.4	Variables.....	17
4.5	Procedimientos	19
4.6	Tratamiento de datos personales	21
4.7	Análisis de datos.....	22
5.	ASPECTOS ETICOS.....	22
5.1	Principio de autonomía	23
5.2	Principio de beneficencia	23
5.3	Principio de no maleficencia	24
5.4	Principio de justicia	24
6.	CRONOGRAMA.....	26
7.	PRESUPUESTO	27

8.	RESULTADOS	28
9.	DISCUSIÓN.....	33
10.	CONCLUSIONES	35
11.	AGRADECIMIENTOS.....	35
12.	BIBLIOGRAFIA	36

1. JUSTIFICACIÓN

La asfixia perinatal tiene una incidencia de 5 -10 por cada 1000 nacidos vivos en países subdesarrollados como Colombia (1) y según el Instituto Nacional de Salud (INS) a septiembre de 2020 representa el 20.2% de las causas mortalidad perinatal y neonatal tardía, después de otras causas de muerte y las relacionadas con prematuridad (2).

El diagnóstico oportuno y la identificación temprana del compromiso orgánico por esta enfermedad son fundamentales para garantizar intervenciones adecuadas y anticipadas enfocadas a disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad.

El presente trabajo surge como una necesidad para identificar a los pacientes nacidos en el Hospital Universitario de Santander con diagnóstico de asfixia perinatal severa basados en un criterio objetivo estandarizado: los gases de sangre arterial de cordón. Además, evaluar la evolución clínica de estos pacientes a través del reconocimiento y la caracterización del compromiso orgánico por esta enfermedad y de esta forma identificar aquellos pacientes que tendrían indicación de hipotermia como tratamiento para encefalopatía hipóxico isquémica moderada y severa y su evolución temprana. De esta forma determinaremos aspectos a mejorar en la atención de estos recién nacidos.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 Definición

La asfixia perinatal es definida como el intercambio gaseoso alterado debido a la interrupción del flujo sanguíneo placentario, representada por un pH en la primera hora de vida en arteria umbilical menor a 7,15 referido como acidemia fetal severa, con tal grado de acidosis que se aumentan los riesgos potenciales de secuelas neurológicas adversas. Clínicamente, se define como la falla en iniciar o sostener la respiración espontánea al nacer, con hipoxemia e hipercapnia progresivas que llevan a acidosis (3–5).

Los elementos que pueden orientar el diagnóstico de asfixia perinatal son el puntaje de Apgar menor de 5 a los 5 y 10 minutos, los gases de cordón con pH disminuido y exceso de base mayor o igual a 12 mmol/L, el valor de lactato y la disfunción multiorgánica (6,7). Los anteriores parámetros además han sido propuestos para la clasificación de la asfixia perinatal, pero en el presente protocolo su clasificación estará dada únicamente teniendo en cuenta el reporte de los gases de sangre del cordón umbilical así: asfixia perinatal severa (pH < 7.0 y/o base exceso < -12 mmol/L), asfixia perinatal moderada (pH 7.0 a 7.15).

2.2 Incidencia, prevalencia y mortalidad por asfixia perinatal

Se estima que aproximadamente el 5 al 10% de los recién nacidos requieren algún tipo de asistencia al nacer y sólo el 1% requiere medidas de reanimación avanzada. (4,8). En los países desarrollados la incidencia de la asfixia perinatal severa es aproximadamente de 1 por cada 1000 nacidos vivos, pero en países de bajos recursos como Colombia probablemente esta condición sea más frecuente (5-10 por cada 1000 nacidos vivos (1). Un estudio prospectivo realizado en 2008 en el Hospital Universitario del Valle, en Cali, Colombia, mostró una prevalencia de asfixia perinatal del 19% en los pacientes que ingresaban a unidades de cuidado intensivo neonatal utilizando variables clínicas y de gases de cordón. (9).

Según el Instituto Nacional de Salud (INS) a septiembre de 2020 se reporta una razón preliminar de mortalidad perinatal y neonatal tardía de 13,1 muertes por cada 1000 nacidos vivos; específicamente en Santander se han presentado durante este año 208 muertes, para una razón de mortalidad de 9.8 muertes por cada 1000 nacidos vivos. En ellas la asfixia y las causas relacionadas representan en la actualidad el 20.2%, después de otras causas de muerte y las relacionadas con prematuridad (2).

2.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para asfixia perinatal pueden estar relacionados con problemas maternos, de la placenta y del cordón y del recién nacido.

Los factores maternos relacionados con asfixia perinatal son: trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, enfermedad renal, ruptura uterina, obesidad, trastornos tiroideos y edad materna superior a los 35 años (7).

En los factores de riesgo relacionados con la placenta encontramos placenta previa, desprendimiento de placenta e infección intraamniótica. Por su parte el prolapso o compresión extrínseca del cordón umbilical también se han relacionado con asfixia perinatal.

En los factores de riesgo propios del recién nacido pueden distinguirse las anomalías congénitas de las vías respiratorias, compromiso circulatorio severo por pérdidas sanguíneas y alteraciones neurológicas que a su vez pueden deberse a malformaciones del sistema nervioso central o efectos de medicamentos (5).

2.4 Transición neonatal

El feto humano tiene mecanismos únicos que le permiten funcionar en condiciones de hipoxemia, garantizando la demanda de oxígeno tisular.

El feto abastece de la sangre más oxigenada al cerebro y al corazón mediante las arterias carótidas y coronarias respectivamente, con sangre procedente del ventrículo izquierdo (a través de la aorta). Mientras que la sangre menos oxigenada proveniente de la vena cava inferior sale a través de la arteria pulmonar en el ventrículo derecho y teniendo en cuenta que el ductus arterioso tiene menor resistencia fluye a través de este e ingresa a la aorta, distal a las carótidas y las coronarias garantizando la perfusión de otros órganos y finalmente da origen a las arterias umbilicales que se dirigen nuevamente hacia la placenta para realizar el proceso de intercambio gaseoso (5).

Por otra parte, en la vida intrauterina se tienen niveles mayores de hemoglobina que en los adultos y los niños, la hemoglobina fetal tiene una alta afinidad por el oxígeno y desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda facilitando la transferencia de oxígeno de la madre al feto. Sumado a esto el feto cuenta con una mayor tasa de perfusión tisular que contrarresta la saturación de oxígeno relativamente baja y requiere menos energía en termorregulación y esfuerzo respiratorio que el neonato (4).

En la transición a la vida extrauterina ocurren múltiples cambios circulatorios. Cuando el recién nacido llora inmediatamente después del nacimiento los pulmones se expanden rápidamente, disminuye la resistencia vascular y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar. Se realiza un cierre funcional del foramen oval por aumento

de la presión de la aurícula izquierda. Además, con el pinzamiento del cordón umbilical se elimina la placenta, aumentando la resistencia vascular sistémica, lo que sumado al aumento de la PaO_2 favorece al cierre del ductus (4).

2.5 Fisiopatología de la asfixia y mecanismos adaptativos

La alteración del flujo sanguíneo placentario inicia mecanismos adaptativos de tipo circulatorio para redistribuir el flujo a órganos vitales y no circulatorio para preservar la viabilidad celular; en caso de una interrupción severa o prolongada estos mecanismos reguladores fallan y dan lugar a la lesión de órgano blanco (5).

2.5.1 Mecanismos circulatorios. Inicialmente la hipoxemia es detectada por los quimiorreceptores de la arteria carótida, lo que conduce a liberación de catecolaminas, generando vasoconstricción periférica y centralización del flujo sanguíneo (para garantizar perfusión de órganos vitales como cerebro, corazón y glándulas suprarrenales) (10).

La hipoxemia además causa constricción de la vasculatura pulmonar, con una disminución resultante en el flujo sanguíneo pulmonar, el retorno sanguíneo y la presión auricular izquierda. La derivación de derecha a izquierda a través del foramen oval aumenta en un esfuerzo por entregar sangre más sangre oxigenada al corazón izquierdo.

Como respuesta a la hipoxemia también disminuye la resistencia vascular cerebral para favorecer el flujo sanguíneo durante la asfixia inicial. Estos cambios en la redistribución de flujo se logran al haber disminución de la perfusión a los órganos no críticos como riñón, pulmón, hígado, intestino y musculo. Sin embargo, cuando la presión arterial sistémica disminuye lo suficiente, se pierden los mecanismos compensatorios y tiene lugar el compromiso de órganos blanco, entre estos el daño cerebral.

Dawes et al (11) en 1963, mostraron los cambios respiratorios durante la asfixia en monos *Rhesus* a los que ocluían el cordón y cubrían la cabeza con solución salina tibia iniciando la asfixia; en los primeros 30 segundos se produjo un breve período de esfuerzo respiratorio rítmico rápido que culminó en apnea primaria y bradicardia con una duración de 30 a 60 segundos. Posteriormente iniciaban respiraciones jadeantes, pero se logró inducir respiración espontánea regular a través de la estimulación física inmediata. De no realizar ninguna intervención, el jadeo duraba aproximadamente 4 minutos y finalmente se producía la apnea secundaria.

2.5.2 Mecanismos no circulatorios. Existen diferentes factores biológicos que intentan la viabilidad de los órganos durante la asfixia, los cuales se exponen a continuación.

La tasa metabólica cerebral es menor en el feto que en el niño y el adulto y el cerebro es capaz de utilizar fuentes de energía alternativas como el lactato y las cetonas cuando disminuye la disponibilidad de oxígeno y glucosa (5). Por su parte, el corazón es más resistente a las condiciones de hipoxia durante el periodo fetal y neonatal. Durante la acidosis propia de asfixia perinatal la hemoglobina fetal disminuye su afinidad con el oxígeno, favoreciendo la entrega de este a los tejidos. Finalmente, aunque el feto puede prosperar con tensiones de oxígeno relativamente bajas, cuando los mecanismos reguladores circulatorios y no circulatorios fallan y la demanda de oxígeno tisular excede el suministro placentario, las células recurren a la respiración anaeróbica, se acumula ácido láctico y disminuye el pH dando lugar a la acidosis.

2.6 El papel de los gases de sangre arterial de cordón

El pH de sangre arterial del cordón umbilical y el exceso de base constituyen criterios objetivos ampliamente aceptados para establecer el diagnóstico de asfixia perinatal; valores de pH menores o iguales a 7 y exceso de base inferior a -12, están asociados con asfixia al nacer (7,12,13).

La guía colombiana del recién nacido con asfixia perinatal propone como lineamiento tomar gases de sangre de cordón a todos los recién nacidos a término con sospecha de asfixia perinatal dada por estado fetal no tranquilizador o por transición inadecuada a la vida extrauterina (necesidad de reanimación no vigorosa o Apgar <7 a los 5 minutos) y se usan como criterio para definir hospitalización versus alojamiento conjunto con la madre (1). Los gases de cordón también son ampliamente utilizados como criterio para ingreso a protocolos de hipotermia terapéutica (9,12,14).

La muestra debe tomarse del asa de cordón umbilical doblemente pinzada, específicamente de una de las arterias umbilicales, ya que estas reflejan el estado ácido básico del recién nacido y se han encontrado diferencias en valores (0.02 a 0.49 para el pH) con respecto a la sangre venosa del cordón umbilical. La toma de la muestra debe realizarse en los primeros 60 minutos después del nacimiento, ya que diferentes estudios muestran que los valores de pH, base exceso, bicarbonato, PaO₂ y PaCO₂ se mantienen estables durante este periodo de tiempo (1,15).

2.7 Compromiso y disfunción multiorgánica por asfixia perinatal

Como ya se ha mencionado la asfixia perinatal causa redistribución del gasto cardiaco de órganos menos vitales como el hígado, el riñón y el intestino para mantener un adecuado flujo de sangre y oxígeno a órganos críticos como la

glándula suprarrenal, el corazón y el cerebro. Si la asfixia se prolonga puede causar daño celular y pérdida de la función tisular generando falla multiorgánica (10). A continuación se mencionan los principales sistemas afectados por esta enfermedad.

2.7.1 Encefalopatía hipóxico isquémica. El término asfixia perinatal por lo general se usa de forma errónea al hacer referencia al paciente con pobres resultados neurológicos, sobre todo con parálisis cerebral. Sin embargo en estos casos el término apropiado es encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), en el que además de verse comprometida la puntuación de Apgar y los gases de cordón, debe documentarse encefalopatía neonatal moderada a severa (5).

Por su parte, la encefalopatía neonatal ocurre en 1 a 3 de cada 1000 nacidos vivos en países de ingresos altos, y hasta en 20 de cada 1000 nacidos vivos en países de ingresos bajos y medianos (16). Se define como la alteración de la función neurológica evidenciada en los primeros días después del nacimiento y que se caracteriza por un nivel de consciencia anormal, disminución del tono y los reflejos, con presencia o no de convulsiones y, de forma frecuente, compromiso de la respiración y alimentación del recién nacido. Puede clasificarse en leve, moderada y severa de acuerdo a la Escala de Sarnat y Sarnat (8).

Los pacientes que sobreviven a la encefalopatía hipóxico isquémica en el período neonatal generalmente tienen resultados neurológicos poco satisfactorios a largo plazo, dentro de los que se incluyen discapacidad intelectual, parálisis cerebral, alteraciones sensoriales, epilepsia, entre otros (12).

A nivel celular, hay dos fases en las cuales se produce la lesión cerebral después de la asfixia: la primera ocurre durante e inmediatamente después la reducción del flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno, con una caída de ATP, falla de la bomba de sodio - potasio, despolarización de las células, acidosis láctica, liberación de aminoácidos excitadores, entrada de calcio en la célula y, cuando es grave, necrosis celular. La segunda ocurre alrededor de las 6 horas después del nacimiento, y se asocia con hiperemia post-hipóxica o post-isquémica, que desencadena excitotoxicidad sináptica, estrés oxidativo, inflamación y citotoxicidad (17).

Una cohorte retrospectiva en Texas en 2013 que estudió recién nacidos a término con asfixia perinatal y encefalopatía leve, encontró que hasta el 20% de estos tenían resultados anormales a corto plazo, como convulsiones, examen neurológico anormal al alta, requerimiento de alimentación por sonda de gastrostomía o dificultades para la succión. Además que estos recién nacidos en comparación con aquellos que no presentaban signos de encefalopatía en el examen neurológico temprano tenían puntajes más bajos de Apgar, mayor necesidad de intubación en sala de partos y mayor acidosis en gases de cordón (18).

2.7.2 Compromiso hepático. El compromiso hepático en la asfixia perinatal se debe más a hipoperfusión que a hipoxia y puede manifestarse con elevación de las enzimas hepáticas (aspartato y alanino transaminasas), bilirrubinas, LDH y

alteración de las pruebas de coagulación. Además, se ha encontrado correlación entre el nivel de daño hepático y la severidad de la asfixia (19).

Tarcan et al, en 2003, encontraron una prevalencia del 39.2% de lesión hepática; sin embargo, la presentación de colestasis severa y muerte por falla multiorgánica y coagulopatía fue poco frecuente (2 de los 56 pacientes) (20).

Un estudio de casos y controles realizado en India en 2016 comparó recién nacidos con asfixia severa, moderada y sin asfixia, encontrando que los neonatos con asfixia severa presentaron en el primer día de vida un aumento significativo en la ALT, LDH sérica y bilirrubina total, disminución significativa de las proteínas totales y la albúmina sérica y al tercer día de vida aumento significativo en la AST y LDH sérica (19).

Por otra parte, un estudio retrospectivo multicéntrico en UK entre 2006 y 2011 comparó los biomarcadores hepáticos obtenidos durante la primera semana posnatal de acuerdo a la gravedad de la EHI, encontrando que la mayoría de los biomarcadores hepáticos y la proteína C reactiva se asociaron significativamente con la gravedad de la EHI. Los marcadores de disfunción hepática analizados en ese estudio fueron: PCR ≥ 10 mg/L (en ausencia de sepsis con hemocultivo positivo), ALT >50 U/L, AST >140 U/L, GGT >263 U/L, PT >14.4 s, PTT >51.2 y albumina <26 gramos/L (21).

2.7.3 Compromiso renal. La asfixia perinatal es una causa importante de injuria renal aguda (IRA) en los recién nacidos, especialmente en los primeros 5 días después del nacimiento. Se estima que entre el 50 y 72% de los recién nacidos a término con diagnóstico de asfixia pueden presentar IRA (17). La redistribución del gasto cardíaco propia de la asfixia perinatal ocasiona hipoperfusión renal, que da como resultado una etapa de insuficiencia prerrenal que puede progresar a necrosis tubular aguda y lesión parenquimatosa. Además, este ambiente hipóxico isquémico puede liberar radicales de oxígeno a la circulación generando daño en el tejido renal previamente afectado (22).

La injuria renal aguda en recién nacidos se define como el hallazgo de creatinina sérica superior a $133 \mu\text{mol/L}$ ó 1.5 mg/dL . Alaro, en 2014, encontró que el 11.8% de los recién nacidos a término con asfixia presentaban lesión renal aguda al tercer día de vida y que este hallazgo se correlacionaba con la severidad de la encefalopatía hipóxico isquémica (15 veces más riesgo de desarrollar IRA en encefalopatía hipóxico isquémica severa o grado 3), así como con una mayor tasa de mortalidad (71.4%) (23).

Dentro de las manifestaciones clínicas del compromiso renal debe tenerse en cuenta que los pacientes que cursan con IRA oligúrica tienen un riesgo significativo de hipercalemia por dificultad para su eliminación y retención de líquidos e hponatremia debido a la disminución de la reabsorción de sodio en los túbulos proximales. Los trastornos del magnesio y del calcio se presentan con menor

frecuencia (17). Por su parte, Coulibaly et al encontraron asociado a la lesión renal aguda, albuminuria en el 65.2% y leucocituria en el 7.7% de los pacientes (24).

La alteración de la función renal por asfixia perinatal generalmente es de carácter transitorio, algunos estudios muestran mejoría hasta en el 86.1% de los casos (24). Sin embargo, se considera que existe una correlación entre la injuria renal aguda y el riesgo de mortalidad, especialmente en injuria renal aguda oligúrica (10,23).

En los últimos años se han iniciado estudios para evaluar el papel de la cistatina C humana, NGAL (sérica y urinaria), IL 18, KIM – 1, nefrina, fracción excretada de sodio (FENa), índice de falla renal (RFI) y microglobulina $\beta 2$ urinaria ($\beta 2M$) como marcadores de lesión renal en asfixia perinatal (22,25).

De igual forma, se ha estudiado el papel de la teofilina como profilaxis de injuria renal aguda asociada a asfixia perinatal. Un metaanálisis en 2019 que incluyó 7 estudios, con un total de 458 recién nacidos, encontró incidencia de lesión renal aguda significativamente menor en los recién nacidos que recibieron teofilina y disminución significativa de los niveles de creatinina sérica; sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad (26).

2.7.4 Compromiso cardiovascular. Durante la asfixia perinatal el recién nacido presenta un período de apnea primaria que se asocia a bradicardia profunda, sin hipotensión gracias a la vasoconstricción periférica y la redirección del flujo sanguíneo a órganos vitales. Sin embargo, cuando la asfixia continua, tiene lugar la apnea secundaria o que va a desencadenar hipotensión, y, sin intervención, puede llevar a paro cardíaco por disfunción ventricular (10).

La asfixia perinatal severa se asocia a disminución significativa del gasto cardíaco y disfunción miocárdica, cuya etiología puede ser multifactorial: bradicardia (algunos estudios fetales han encontrado que el gasto cardíaco está más influenciado por la frecuencia cardíaca que por el volumen latido), acidosis, disminución de contractilidad cardíaca por perfusión inadecuada e isquemia miocárdica.

Las dos presentaciones de disfunción miocárdica en el recién nacido con asfixia son: 1) La disminución de la función del ventrículo izquierdo (que se manifiesta con disminución de contractilidad y disminución del gasto cardíaco), y 2) la hipertensión pulmonar moderada a severa que causa insuficiencia tricúspideas con reducción del gasto y disfunción del ventrículo derecho (27).

Respecto al papel de la troponina T, la guía para la atención de recién nacidos con asfixia perinatal del Ministerio de salud no recomienda su realización rutinaria, teniendo en cuenta que las conductas terapéuticas son basadas en criterios clínicos y no en la medición de este biomarcador (1). Sin embargo, Abiramalatha, en 2017, encontró que el 84% de los pacientes con encefalopatía moderada a severa tenía valores de troponina superiores a los 100 pg/mL entre las 2 y 4 horas de vida, además que estos valores fueron significativamente más altos en los recién nacidos

que fallecieron vs los que sobrevivieron, por lo cual, su determinación podría tener implicaciones pronósticas (28). En general se acepta que la troponina T y otros biomarcadores cardíacos como la creatin kinasa fracción MB representan lesión miocárdica, pero, son inespecíficos y, los diferentes estudios no muestran un valor de corte a partir del cual se demuestre el compromiso cardíaco por asfixia perinatal.

Por su parte, el ecocardiograma en el recién nacido asfixiado permite descartar una enfermedad cardíaca congénita primaria, evaluar a los recién nacidos con sospecha de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN) y el grado de disfunción miocárdica (27).

2.7.5 Compromiso hematológico. Las manifestaciones hematológicas por asfixia perinatal son variables, pero la trombocitopenia es una de las más frecuentemente documentadas. Una de las principales causas de trombocitopenia neonatal de aparición temprana, es decir, en las primeras 72 horas de vida, es la asfixia perinatal. Un gran estudio retrospectivo encontró que el 31% de los pacientes tenía trombocitopenia. El nadir de la trombocitopenia en estos recién nacidos con asfixia fue el día 3, pero la normalización del recuento plaquetario tomó un promedio de 19 días (29).

Un estudio de casos y controles en 2013 documentó que, además de la trombocitopenia, la asfixia perinatal produce reducciones significativas en los niveles de factores de la vía extrínseca. En concreto, que valores medios de tiempo de protrombina (TP), INR, tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el dímero D obtenido el primer día de vida fueron significativamente más altos en el grupo de asfixia perinatal en comparación con los controles sanos ($p \leq 0,001$ para todas las comparaciones), mientras que el recuento de plaquetas, los niveles de fibrinógeno, los factores II, V, VII, IX, X y XI fueron significativamente más bajos ($p \leq .005$ para todas las comparaciones). Los niveles de factor XIII fueron normales en ambos grupos (30).

2.7.6 Compromiso respiratorio. Los recién nacidos a término con la primera respiración pueden crear una presión intratorácica subatmosférica de hasta -80 mmHg, que es esencial para la depuración del líquido pulmonar, lo que facilita la aireación pulmonar y la formación de la capacidad residual funcional (17). Sin embargo, los recién nacidos con asfixia perinatal frecuentemente no alcanzan estas presiones y, por lo tanto, requieren reanimación y ventilación mecánica posterior al nacer. Es fundamental garantizar una adecuada oxigenación en pacientes con asfixia severa para disminuir la lesión de otros órganos.

Un estudio prospectivo realizado en Cali, Colombia en 2008, encontró compromiso pulmonar en el 55.6%, considerándose el sistema más frecuentemente afectado (9). La hipertensión pulmonar es una manifestación frecuente del compromiso pulmonar y puede deberse a la causa subyacente de la asfixia o a la hipoxia concurrente. También se han descrito casos de hemorragia pulmonar asociada a coagulación intravascular diseminada (10).

2.7.7 Compromiso gastrointestinal: Los pacientes con asfixia perinatal de forma frecuente presentan intolerancia de la alimentación enteral, esto es debido a que el intestino tiene múltiples criptas que pueden afectarse por condiciones de hipoxia, debido al proceso de redistribución de la sangre fuera de la circulación esplácnica para favorecer el flujo sanguíneo a órganos vitales, propio de la asfixia (10).

2.8 Hipotermia terapéutica

En la actualidad la hipotermia iniciada en las primeras 6 horas posterior al nacimiento es la única opción terapéutica que ha mostrado eficacia en la disminución de resultados neurológicos desfavorables en pacientes con encefalopatía moderada a severa (12). Su objetivo es reducir o prevenir la segunda fase de lesiones a nivel de sistema nervioso central, reduciendo la tasa metabólica y mejorando el estrés oxidativo (10,14,17,21,30).

Un metaanálisis que incluyó 767 lactantes con al menos 18 meses de seguimiento encontró que en los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica moderada tratados con hipotermia terapéutica se observa una reducción significativa de la tasa de muerte y discapacidad, aumento de la supervivencia con función neurológica normal y reducción de las tasas de discapacidad grave, parálisis cerebral e índice de desarrollo mental y psicomotor menor de 70 (31).

El consenso de expertos de asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) e hipotermia terapéutica de Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) en 2021(3) propone los siguientes criterios para inclusión a el programa de hipotermia terapéutica: Recién nacido a término, o prematuro tardío > o igual a 36 semanas de edad gestacional, con edad postnatal < o igual a 6 horas de vida; y criterios clínicos: se debe cumplir con el criterio A, o el criterio B, más el criterio C, donde los criterios son:

A: Gases arteriales del cordón umbilical con pH < o igual a 7.0 o déficit base < o igual a -16

B: Gases postnatales de primera hora de vida con pH 7.01 - 7.15 o déficit base de -10 a -15.9 más historia de evento perinatal agudo más Apgar < o igual a 5 a los 5 minutos o, al menos 10 minutos de ventilación a presión positiva

C: Evidencia de encefalopatía moderada a severa demostrada por la presencia de episodio convulsivo clínico o eléctrico, en las primeras 6 horas de vida o, al menos 1 signo en 3 o más de las 6 categorías que definen el grado de Encefalopatía (Escala de Sarnat y Sarnat), ver grafica 1 a continuación.

Categoría	Leve	Moderada	Severa
Nivel de Conciencia	Normal	Letargo	Estupor/Coma
Actividad Espontánea	Normal o Disminuida +	Disminuida ++	Sin actividad
Postura	Normal o Leve Extensión	Flexión distal o extensión completa	Descerebración
Tono	Leve Hipotonía o Leve Hipertonía	Hipotonía ++ o Hipertonía ++	Flacidez o rigidez
Reflejos primitivos			
Succión	Normal	Débil o mordida	Ausente
Moro	Normal	Incompleto	Ausente
Sistema Autonómico			
Pupilas	Normal	Contraídas	Dilatadas/No reactivas Asimétricas
Frecuencia Cardíaca	Normal	Bradicardia < 100	Variable
Respiración	Normal	Periódica	Apnea o Asistida

Gráfica 1. Escala de Sarnat y Sarnat modificada. Tomada de Consenso de expertos de asfixia perinatal, EHI e hipotermia terapéutica de la ASCON.

Dentro de las contraindicaciones para uso de hipotermia terapéutica se encuentran el retraso de crecimiento intrauterino severo, lactantes con coagulopatía clínicamente significativa, traumatismo craneoencefálico severo o hemorragia intracraneal.

Existen dos métodos de enfriamiento conocidos: enfriamiento selectivo de la cabeza y enfriamiento de todo el cuerpo (14). El enfriamiento de la cabeza puede lograrse con un gorro de enfriamiento, mientras que el enfriamiento generalizado se puede lograr con enfriamiento pasivo, paquetes fríos y / o mantas de enfriamiento. Los objetivos de temperatura rectal son $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ para el enfriamiento de todo el cuerpo y $34,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ para el enfriamiento selectivo de la cabeza (12,14).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Estimar la prevalencia y características del compromiso de órganos blanco en neonatos con asfixia perinatal severa que nacen en el Hospital Universitario de Santander.

3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Determinar la prevalencia de asfixia perinatal severa en los neonatos que nacen en el Hospital Universitario de Santander.
- 3.2.2 Establecer la prevalencia de factores de riesgo perinatales conocidos relacionados con asfixia perinatal severa.
- 3.2.3 Caracterizar el compromiso multiorgánico de los pacientes con asfixia perinatal severa nacidos en el Hospital Universitario de Santander.
- 3.2.4 Describir las características clínicas y desenlace tempranos de los pacientes con encefalopatía hipóxica isquémica moderada – severa que son candidatos a hipotermia terapéutica.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio

Para cumplir con los objetivos planteados se realizó un estudio prolectivo descriptivo de cohorte.

4.2 Población

Todos los pacientes nacidos en el Hospital Universitario de Santander durante el periodo de estudio. De estos se seleccionaron aquellos con gases de cordón sugestivos de asfixia perinatal severa ($\text{pH} < 7.0$ ó base exceso < -12 mmol/L).

4.2.1 Criterios de inclusión

Recién nacidos vivos de 25 o más semanas de edad gestacional, cuyo parto suceda en el Hospital Universitario de Santander.

4.2.2 Criterios de exclusión

Pacientes con malformaciones congénitas mayores o anomalía cromosómica grave.

4.3 Tamaño de la muestra

Para el desarrollo del presente estudio con una confiabilidad de 95% y estimando una prevalencia del 5 al 15% de asfixia perinatal severa se requirió 316 pacientes recién nacidos sucesivos.

Tabla 1. Cálculo del tamaño de muestra

Error tolerable (%)	Prevalencia esperada en la población "x" (%)										
	99	90	80	70	60	50	40	30	20	10	1
1	379	3342	5791	7465	8442	8763	8442	7465	5791	3342	379
2	95	1586	1514	4166	4731	2345	4731	4166	1514	1586	95
3	43	843	679	1861	2107	1056	2107	1861	679	843	43
4	24	485	383	1052	1187	597	1187	1052	383	485	24
5	16	316	246	676	761	383	761	676	246	316	16
6	11	224	171	471	529	267	529	471	171	224	11
7	8	167	126	348	389	196	389	348	126	167	8
8	6	130	96	267	298	150	298	267	96	130	6
9	5	105	76	212	236	119	236	212	76	105	5
10	4	86	62	172	191	96	191	172	62	86	4

4.4 Variables

Para el desarrollo del presente estudio se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas, variables que intentan identificar factores de riesgo conocidos de la gestación y del recién nacido para asfixia perinatal y finalmente variables de compromiso orgánico por esta enfermedad.

4.4.1 Edad gestacional: edad gestacional en semanas al momento de la atención del parto.

4.4.2 Edad materna: edad de la madre del recién nacido en años en el momento del parto.

4.4.3 Escolaridad materna: nivel de escolaridad completado por la madre, las categorías son: ninguna, primaria, básica secundaria, profesional.

4.4.4 Control prenatal: número de controles prenatales realizados durante el embarazo.

4.4.5 Edad gestacional de inicio de control prenatal.

4.4.6 Enfermedades gestacionales: presencia de una o más de las siguientes enfermedades maternas durante la gestación:

4.4.6.1 Obesidad

4.4.6.2 Diabetes gestacional

4.4.6.3 Trastorno hipertensivo asociado al embarazo

4.4.6.4 Enfermedad cardíaca

4.4.6.5 Enfermedad renal

4.4.6.6 Enfermedad inmune

4.4.6.7 Infección por VIH

4.4.6.8 Corioamnionitis.

4.4.6.8 Trastornos tiroideos

4.4.7 Consumo de sustancias psicoactivas: consumo de una o más de las siguientes sustancias psicoactivas referido por la madre del paciente durante la gestación: cocaína, marihuana, benzodiazepinas, opiáceos, cigarrillo y alcohol.

4.4.8 Ecografía: Presencia de anomalías en la ecografía prenatal.

4.4.8.1 Alteraciones del crecimiento fetal (feto creciendo por debajo del percentil 10 o por encima del p90).

4.4.8.2 Alteraciones de la inserción placentaria.

4.4.8.3 Alteraciones del líquido amniótico: polihidramnios u oligoamnios.

4.4.8.4 Patología del cordón umbilical: presencia de prolapso o circular del cordón descrito por el ginecólogo al momento de la atención del parto.

4.4.9 Diagnóstico prenatal de asfixia o sufrimiento fetal agudo (SFA): Diagnóstico por parte de ginecobstetricia de sufrimiento fetal agudo por alteración de pruebas de bienestar fetal (monitoreo fetal categoría II o III y/o perfil biofísico disminuido)."

4.4.10 Vía del parto: descripción de la vía del parto por la cual se atendió al recién nacido.

4.4.11 Tipo de anestesia utilizada: tipo de anestesia usada durante la atención del parto, se categorizarán como ninguna, regional y general.

4.4.12 Apgar al minuto: puntaje de escala de Apgar dado el recién nacido en el primer minuto de vida extrauterina.

4.4.13 Apgar a los 5 minutos: puntaje de escala de Apgar dado el recién nacido en el primer minuto de vida extrauterina.

4.4.14 Valor de pH en sangre del cordón: hace referencia al valor de pH tomado directamente de arterial umbilical en asa de cordón durante el nacimiento.

4.4.15 Valor de base exceso en sangre de cordón: hace referencia al valor de base exceso tomado directamente de arteria umbilical en asa de cordón durante el nacimiento.

4.4.16 Necesidad de reanimación: describe la necesidad de realizar maniobras de reanimación durante la atención al recién nacido en sala de partos.

4.4.17 Intensidad de la reanimación: hace referencia al tipo de maniobra de reanimación que necesitó el paciente al nacer. Se excluye intubación orotraqueal para maniobra INSURE (intubación, administración de surfactante, extubación). Se categorizará en ventilación a presión positiva, intubación orotraqueal, masaje cardíaco, administración de medicamentos.

4.4.18 Peso al nacer: clasificación del peso al nacer de acuerdo a la edad gestacional.

4.4.19 Características de líquido amniótico: hace referencia a las características del líquido amniótico descrito por ginecobstetricia durante la atención del parto. Se categorizará en meconiado, hipertérmico, fétido, normal)

4.4.20 Compromiso hepático: AST > 100 U/L, ó ALT > 100U/L ó PCR > 10 sin clínica de sepsis y sin hemocultivos positivos.(20)

4.4.21 Compromiso renal: gasto urinario <1 ml/kg/hora o elevación de creatinina por encima de 1.5 mg/dL.

4.4.22 Compromiso cardiovascular: Criterio clínico: hipotensión de acuerdo a gráfica de Versmold o necesidad de uso de vasopresores o llenado capilar > 2 segundos. Criterio ecocardiográfico: hallazgo de hipertensión pulmonar o signos de disfunción miocárdica descritos por cardiólogo pediatra durante la realización del examen.(10)

4.4.23 Compromiso de sistema nervioso central: Presencia de encefalopatía de acuerdo a la Clasificación Escala Sarnat y Sarnat: leve, moderada o severa.(3)

4.4.24 Compromiso respiratorio: necesidad de ventilación mecánica invasiva o presión positiva continua de la vía aérea o aspiración de meconio

4.4.25 Compromiso hematológico: trombocitopenia < 100.000 o policitemia (hematocrito > 65) o prolongación de PT, PTT o INR (32)

4.4.27 Compromiso metabólico: Glucosa central o por glucometría < 47mg/dl e hipocalcemia.

4.4.27 Mortalidad por asfixia perinatal: Paciente que fallece por compromiso orgánico derivado de la asfixia perinatal severa durante el periodo de seguimiento hasta el egreso de la institución.

4.4.28 Candidato a hipotermia terapéutica:

- Recién nacido a término, o prematuro tardío > o igual a 36 semanas de edad gestacional.
- Edad postnatal < o igual a 6 horas de vida.
- Criterios clínicos: se debe cumplir con el criterio A más el criterio C. El criterio B no aplica porque los pacientes con pH igual o mayor a 7.0 no hacen parte del presente estudio.

CRITERIO A: Gases arteriales del cordón umbilical con pH < o igual a 7,0 o déficit base > o igual a -16.

CRITERIO C: Evidencia de encefalopatía moderada a severa demostrada por la presencia de episodio convulsivo clínico o eléctrico, en las primeras 6 horas de vida o, al menos 1 signo en 3 o más de las 6 categorías que definen el grado de Encefalopatía (Escala de Sarnat y Sarnat).

4.5 Procedimientos

Inicialmente y previo a la implementación del protocolo, se realizó un componente educativo y de socialización del protocolo que involucró las siguientes acciones:

- Capacitación en toma de gases de sangre de cordón a médicos ginecólogos, pediatras, residentes de ginecobstetricia y pediatría, enfermeros de sala de partos.

- Capacitación en compromiso de órgano blanco y socialización del protocolo de atención para pacientes con asfixia perinatal severa a médicos ginecólogos, pediatras (incluyendo sala de partos, hospitalización y UCI pediátrica), residentes de ginecobstetricia y pediatría, enfermeras de sala de partos, hospitalización de recién nacidos en cuidado básico, intermedio e intensivo.
- Reentrenamiento en examen neurológico neonatal y aplicación de escala de Sarnat y Sarnat al personal de la sala de partos (esto incluye enfermería, pediatría (especialistas, residentes e internos) y ginecobstetricia (especialistas, residentes e internos). Además, se colocó una infografía de apoyo visual en el lugar de atención del recién nacido en sala de partos para garantizar el correcto diligenciamiento de esta escala.

Posteriormente, se realizó el diligenciamiento del consentimiento informado No. 1 a todas las mujeres gestantes que ingresen al servicio de ginecobstetricia para la atención de su trabajo de parto, respecto a la toma de gases de cordón umbilical a los recién nacidos independientemente de si existen o no factores de riesgo para asfixia perinatal y de la adaptación del recién nacido.

Para aplicación del protocolo se desarrollaron de forma secuencial los siguientes pasos:

1. Toma de muestra de gases de sangre arterial de asa cordón umbilical a todos los recién nacidos del Hospital Universitario de Santander durante el periodo del estudio
2. Detección temprana (en la primera hora de vida) de los pacientes con asfixia perinatal severa teniendo en cuenta resultados de gases de asa de cordón.
3. Diligenciamiento del consentimiento informado por parte de los padres de los pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal severa para hacer parte del presente estudio.
4. Valoración urgente por pediatra y/o neonatólogo de turno a todos los pacientes con asfixia perinatal severa: realización de examen físico completo del recién nacido, incluyendo aplicación de escala de Sarnat y Sarnat a los recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal.
5. Identificación de forma temprana de los pacientes candidatos a hipotermia terapéutica (antes de las 6 horas de vida).
6. Toma de paraclínicos para evaluar compromiso de órganos blanco a las 6 y 72 horas de vida extrauterina: Hemograma, PCR, calcio, glucosa, PT, PTT, INR, ASAT, ALAT, Creatinina.
7. Realización de ecocardiograma transtorácico a todos los recién nacidos con asfixia perinatal severa, idealmente en las primeras 48 horas de vida extrauterina.

Las tomas de muestras adicionales están sujetas a la evolución clínica del paciente y el criterio de los médicos tratantes.

Los criterios clínicos de compromiso cardiovascular, respiratorio, renal y neurológico se evaluaron diariamente por pediatra ó neonatólogo del servicio de hospitalización o Unidad de cuidado intensivo neonatal hasta el egreso del paciente.

Para la determinación del compromiso orgánico como se ha planteado anteriormente existen criterios clínicos y paraclínicos, de los cuales el paciente con asfixia severa debió cumplir únicamente con uno de estos para establecer el diagnóstico. (ver variables de compromiso orgánico)

Se revisaron en historias clínicas electrónicas de la madre y el recién nacido variables sociodemográficas y factores de riesgo previo al parto relacionados con asfixia perinatal. Para esto, previo aval del comité de ética del Hospital Universitario de Santander se solicitó una clave de acceso al programa de historias clínicas Dinámica gerencial que permitió buscar y filtrar a los pacientes con diagnósticos CIE10 relacionados con asfixia perinatal (P210, P211, P219) y completar la búsqueda por documento de identificación a los participantes que brindan su consentimiento informado. De esta forma se accederá a las historias clínicas electrónicas únicamente en modo lectura. Esta revisión de la historia clínica se realizó mientras el participante del estudio se encontraba hospitalizado con el fin de garantizar la disponibilidad de la información requerida.

A cada participante se le asignó un código único para garantizar la anonimización de los datos y protección de la información personal dentro de la base de datos REDCap (Research Electronic Data Capture).

4.6 Tratamiento de datos personales

Desde el diseño del protocolo se establecen las medidas necesarias para garantizar la privacidad de los participantes del estudio y su familia. Sólo los investigadores tendrán acceso a la información de la historia clínica del paciente y la madre y los resultados de laboratorio. Dichos investigadores se hacen responsables de mantener la confidencialidad de la información que conozcan sobre los participantes. En concordancia se garantizará la anonimización de los pacientes, generando un código personal para su identificación en la base de datos dispuesta para recolección de la información tomada de la historia clínica. Una vez finalizado el proyecto de investigación la investigadora principal será la encargada de custodiar la información consignada en REDCap (Research Electronic Data Capture). En el evento de que la información del presente proyecto de investigación sea de utilidad para nuevos proyectos de índole investigativo y académico, los investigadores decidirán en forma conjunta la posibilidad de compartir los resultados, con las consideraciones pertinentes que sean realizadas por los Comité de Etica de las Instituciones, sin perjuicio de salvaguardar la información personal de los participantes.

Los datos de los pacientes serán tratados con base en lo reglamentado en la Ley estatutaria 1581 de 2012 y la resolución de rectoría # 1227 de agosto 22 de 2013, sobre el tratamiento de datos personales.

4.7 Análisis de datos

Una vez se complete el tamaño de la muestra los datos serán transcritos a una base de datos de RedCap; el análisis se realizará en Stata/IC 16.1 (StataCorp LLC, College Station, USA, 2020). En un primer momento se seleccionarán aquellos pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal severa de acuerdo a la muestra de gases de cordón para determinar la prevalencia de esta enfermedad en el Hospital Universitario de Santander. De igual forma, se estimarán prevalencias de las variables de compromiso orgánico en relación con asfixia perinatal y, posteriormente, se realizará la descripción de todas las variables independientes, incluyendo variables cualitativas (vía del parto, hallazgos ecográficos, enfermedades gestacionales maternas, diagnóstico prenatal de asfixia, compromiso renal por asfixia perinatal, etc.) y variables cuantitativas (edad gestacional al nacimiento, valor de pH en sangre de cordón, valor de exceso de base en sangre de cordón, Apgar al minuto a los 5 minutos, etc.) mediante proporciones o medidas de tendencia central y dispersión.

Finalmente se realizará un análisis bivariado entre las variables de compromiso orgánico y el valor de pH de sangre de cordón para evaluar relación entre éstas. Las diferencias se estimarán mediante pruebas t de Student, χ^2 , de Fisher o de Wilcoxon dependiendo la naturaleza y distribución de las variables, aceptando como significativas aquellas con $\alpha > 0.05$. El análisis se hará en Stata/IC 16.1 (College Station, EUA, 2020).

5. ASPECTOS ETICOS

El presente trabajo contó con la aprobación de los comités de Ética de la Universidad Industrial de Santander y del Hospital Universitario de Santander.

Este estudio cumple con los principios de la Declaración de Helsinki 2013, Informe de Belmont y *The Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS). En principio se considera una investigación de la categoría “Más del riesgo mínimo” según la Resolución 0008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia dado que a) se realizará extracción de sangre y b) la población es pediátrica, específicamente neonatos.

La extracción de sangre en el presente protocolo hace referencia a la toma de muestras para establecer el compromiso orgánico, que, pese a ser parte de la

atención integral del recién nacido con asfixia perinatal, se realizará en un momento específico previamente establecido en el presente protocolo (6 y 72 horas de vida extrauterina). La toma de muestra de gases de cordón umbilical se realiza de un asa de cordón umbilical posterior al pinzamiento de este; por tanto, no constituye una extracción de sangre directamente al recién nacido.

Visto desde esa perspectiva y teniendo en cuenta que se trata de un grupo de neonatos, cuya autonomía está subrogada en sus padres o tutores legales, es necesario el diligenciamiento de un consentimiento informado en 2 momentos diferentes. El primero hace referencia al diligenciamiento de un consentimiento por parte de la mujer gestante al ingresar a la atención de su trabajo de parto con respecto a la toma de gases de sangre de cordón al recién nacido. El segundo momento es la aplicación de un consentimiento informado sólo a los padres de los pacientes recién nacidos en quienes se documente asfixia perinatal severa para hacer parte del presente estudio y revisión historias clínicas materna y del recién nacido con fines académicos y de investigación.

Para garantizar los principios éticos que demandan cualquier tipo de investigación en humanos, se adelantarán las siguientes actividades según la visión principialista que solicita el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander

5.1 Principio de autonomía

Para garantizar este principio se tendrá en cuenta que: A todas las madres de los potenciales participantes del estudio se les informará de forma efectiva la razón y naturaleza de éste, la garantía para proteger la privacidad mediante el anonimato y la garantía de no perjuicio en la atención del recién nacido si decide no hacer parte del estudio.

Se brindará además la posibilidad de no participar o retirarse en el momento que lo estime conveniente, con la garantía de no retaliaciones, así como la inexistencia de ganancias secundarias por participar, incluyendo que no obtendrá beneficios económicos.

5.2 Principio de beneficencia

Este estudio permitirá identificar de forma temprana a los pacientes con asfixia perinatal severa, mediante un método objetivo ampliamente aceptado los gases de sangre de cordón, independientemente de los factores de riesgo o de la sospecha diagnóstica prenatal. Además, permitirá detectar de forma precoz el compromiso de órganos blanco por esta enfermedad, lo cual facultará a sus médicos tratantes la implementación de un manejo oportuno.

En la atención de los recién nacidos (toma de muestras, intervenciones de manejo) prevalecerá en todo momento la evolución del paciente y el criterio clínico de sus

médicos tratantes sobre el diseño del estudio, para garantizar el mayor beneficio en salud para el paciente.

Los resultados de este estudio pueden beneficiar el conocimiento médico y la atención de los pacientes recién nacidos posterior al presente estudio.

5.3 Principio de no maleficencia

No se prevé que participar del estudio sea un riesgo para la salud mental o física de los participantes, ni para su bienestar personal, familiar, de grupo o en la sociedad.

De ninguna forma se retrasarán conductas de salud que sean requeridas por los pacientes para dar continuidad o adherencia al diseño del estudio.

5.4 Principio de justicia

Todos los recién nacidos del Hospital Universitario de Santander durante el período de tiempo para recolección de muestra podrán hacer parte del estudio. Esto impedirá que exista algún tipo de discriminación con base en sexo, edad gestacional y condiciones maternas como: factores de riesgo, nacionalidad y adherencia a control prenatal.

Finalmente, para la recolección de los datos se establecerá una base de datos anonimizada y código por cada paciente para guardar la privacidad de los participantes del estudio.

Se declara además que ningún investigador recibirá beneficios económicos ni tiene conflicto de interés para elaboración del presente protocolo.

Se menciona a continuación la contribución de los autores en el presente proyecto de investigación.

Contribución de los autores	
Investigador principal	Camila Alejandra Valencia Dalloz Estudiante de Posgrado de especialización en Pediatría
Director del trabajo de grado	Luis Alfonso Pérez Vera Pediatra Neonatólogo – Docente UIS
Codirectora del trabajo de grado	María Azucena Niño Tovar Pediatra Neonatóloga, especialista en Bioética
Auxiliar de investigación	Silvia Carolina Gómez Zambrano Estudiante de Pregrado en Medicina UIS
Funciones	
Búsqueda de bibliografía	Camila Alejandra Valencia Dalloz Luis Alfonso Pérez Vera María Azucena Niño Tovar

Diseño del protocolo de investigación	Camila Alejandra Valencia Dalloz Luis Alfonso Pérez Vera María Azucena Niño
Implementación de prueba piloto	Camila Alejandra Valencia Dalloz Silvia Carolina Gómez Zambrano Luis Alfonso Pérez Vera
Diligenciamiento del consentimiento informado	Camila Valencia Dalloz Silvia Carolina Gómez Zambrano En caso de no estar presentes la investigadora principal o la auxiliar de investigación, se diligenciará por el pediatra que brinda la atención en sala de partos al recién nacido con asfixia perinatal severa.
Recolección de los datos y diligenciamiento de base de datos	Silvia Carolina Gómez Zambrano Camila Alejandra Valencia Dalloz
Análisis de datos	Camila Alejandra Valencia Dalloz Luis Alfonso Pérez Vera María Azucena Niño Tovar
Elaboración de informe	Silvia Carolina Gómez Zambrano Camila Alejandra Valencia Dalloz Luis Alfonso Pérez Vera María Azucena Niño Tovar
Elaboración de artículos científicos y presentación en congresos	Silvia Carolina Zambrano Camila Alejandra Valencia Dalloz

Finalmente se describe el proceso que se realizará para la revisión de historias clínicas electrónicas mientras el participante del estudio se encuentre hospitalizado con el fin de garantizar la disponibilidad de la información requerida (variables sociodemográficas y factores de riesgo previo al parto relacionados con asfixia perinatal).

Previo aval del comité de ética del Hospital Universitario de Santander se solicitará una clave de acceso al programa de historias clínicas Dinámica gerencial para la investigadora principal, que permita buscar y filtrar a los pacientes con diagnósticos CIE10 relacionados con asfixia perinatal (P210, P211, P219) y complementar la búsqueda por documento de identificación a los participantes que brindan su consentimiento informado. El perfil solicitado no permitirá hacer modificaciones o anotaciones dentro de la historia clínica del paciente. Como se ha comentado con anterioridad a cada participante la investigadora principal le asignará un código único para garantizar la anonimización de los datos una vez son consignados en el software REDCap (Research Electronic Data Capture).

6. CRONOGRAMA

Para el desarrollo del presente estudio se tienen estipuladas las siguientes fechas:

[illegible]

7. PRESUPUESTO

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se requiere el presupuesto estipulado a continuación

	Universidad Industrial Santander	Hospital Universitario de Santander	Recursos propios	Total
Búsqueda bibliográfica	Bases de datos de la universidad. Costo adicional: 0	0	0	0
Reunión del comité de ética e investigación	0	1.371.268	0	1.371.268
Materiales e insumos	0	Jeringas para toma de gases de cordón: 18.000	Papelería de consentimientos: 72.600	90.600
Toma de muestras	0	Procesamiento de muestras de gases de cordón: 2'528.000	0	2'528.000
Revisión de historia clínica y base de datos	Base de datos Redcap	Sistema electrónico HUS. Costo adicional: 0	0	0
Personal para recolección de datos	0	0	0	0
Eventos académicos	Presentación en evento académico: 300.000	0	Diseño y elaboración de poster: 150.000	450.000
				4.439.868

8. RESULTADOS

En el Hospital Universitario de Santander se presentaron 345 atenciones de trabajos de parto durante el periodo de tiempo comprendido entre el 15 de junio al 21 de agosto de 2022; 5 de estos correspondían a embarazo múltiple, por lo que en total se obtuvieron 348 nacidos vivos y 2 óbitos fetales.

Se obtuvo el consentimiento No. 1 para toma de gases de cordón umbilical de 338 pacientes; en los otros 12 no se solicitó consentimiento por no contarse disponibilidad de jeringa heparinizada para la toma de muestra. De los 338 pacientes con consentimientos se tomaron gases de sangre arterial de cordón en la primera hora de vida a 315 pacientes, de los cuales se confirmó diagnóstico de asfixia perinatal en 11 de nacidos vivos. Ver Figura 2.

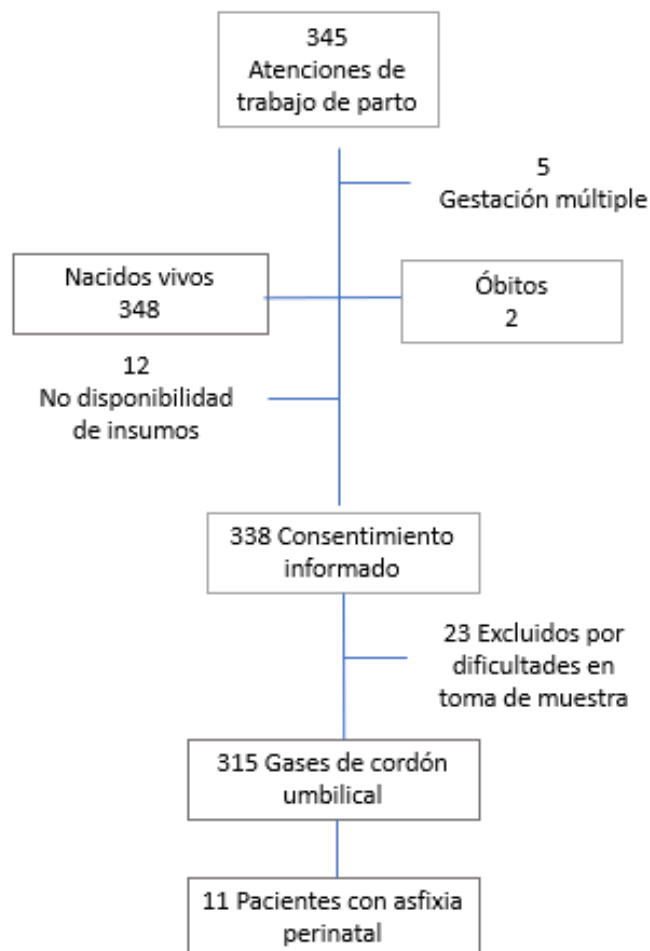


Figura 2. Proceso de recolección de pacientes

De los 315 pacientes nacidos vivos incluidos en la fase inicial del estudio, la edad materna mínima fue de 12 años y la máxima de 43 años; la mediana fue de 23 años (RIQ 20 a 29 años). Un total de 78 (24.74%) pacientes fueron pretérmino y 237 (75.23%) fueron a término; la edad gestacional en la que se presentaron mayor número de nacimientos fue entre la semana 37 y 39 (60.63%). Respecto a la escolaridad, doce maternas (3.81%) no tenían ninguna escolaridad, 125 (39.68%) completaron estudios de básica secundaria, sólo 28 (8.89%) habían completado un pregrado y no fue posible identificar la escolaridad de 47 (14.92%) madres. Por otra parte, 23 (7.30%) de las gestantes no tenían ningún control prenatal al ingreso al servicio de sala de partos, 293 (93.33%) de las gestantes tenía menos de 9 controles prenatales y el promedio de estos fue de 4.

Respecto a los factores de riesgo pregestacionales tres (0.95%) de las gestantes consumían sustancias psicoactivas, dos (66.6%) de ellas consumían más de una sustancia de forma simultánea. Por ecografía se documentó alteración en 69 gestantes (21.95%): 46 (66.66%) con alteraciones del crecimiento fetal, de las cuales 37 (80.43%) tenían bajo peso para la edad gestacional y 9 (19.56%) eran grandes para la edad gestacional; 25 (36.23%) presentaron alteraciones del líquido amniótico: 22 (88.00%) de estas con oligoamnios y 3 (12%) con polihidramnios, sólo 3 (4.34%) de las gestantes presentó alteración de la inserción placentaria.

Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo fueron la enfermedad más prevalente en nuestra población con 67 (21.26%) gestantes afectadas, el resto de enfermedades gestacionales y su prevalencia se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de enfermedades gestacionales en madres de recién nacidos del Hospital Universitario de Santander

Comorbilidad materna	Frecuencia	Prevalencia
THAE	67	21.26
Diabetes gestacional	21	6.66
Obesidad	21	6.66
Enfermedad Infecciosa	15	4.76
Enfermedad renal	13	4.12
Enfermedad tiroidea	9	2.85
Corioamnionitis	5	1.58
Enfermedad hepática	5	1.58
Enfermedad hematológica	5	1.58
Enfermedad inmune	2	0.63
Enfermedad neurológica	1	0.31
Displasia esquelética	1	0.31

Trece (4.12%) de los 315 pacientes nacidos vivos tenían diagnóstico prenatal de sufrimiento fetal agudo, pero sólo uno de estos (7.69%) presentó asfixia perinatal severa al nacer confirmada por gases de cordón umbilical.

A su vez de los 315 nacidos vivos nacidos durante el período de estudio se hizo diagnóstico de asfixia perinatal severa de acuerdo a reporte de gases de sangre arterial de cordón umbilical en 11 pacientes, con una prevalencia de asfixia perinatal severa de 3.49% (IC 95% 1.76% – 6.16%) en nuestra población. Sin embargo, sólo se había realizado diagnóstico prenatal de sufrimiento fetal agudo en 1 (9.09%) de estos y dicho diagnóstico se estableció con un monitoreo categoría III, obteniendo una sensibilidad de 9.1%, (IC 95% 1.6% a 37.7%), especificidad de 96.1% (IC 95% 93.2% a 97.7%), VPP de 7.7% (IC 1.4 a 33.3%) y VPN 96.7% (IC 95% 94-98.2%) e índice kappa de 0.05 (IC 95% -0.34 a 0.43).

Respecto a los once nacidos vivos con asfixia perinatal severa, 10 (90.90%) nacieron a término, la edad gestacional mínima fue 34 semanas y la máxima 40.4 semanas. La edad materna en este grupo poblacional osciló entre 16 y 35 años y el promedio de controles prenatales fue seis. Sólo un (9.09%) paciente presentó alteración ecográfica que correspondió a crecimiento por debajo del percentil 10. Seis pacientes nacieron por vía vaginal (54.54%) y cinco (45.45%) nacieron por cesárea bajo anestesia regional, no se describieron complicaciones maternas durante el procedimiento anestésico.

En los pacientes con asfixia perinatal severa se obtuvo puntaje de Apgar al minuto igual o menor de 5 en tres (27.7%) pacientes con una sensibilidad para esta prueba de 27.3% (IC 95% 9.7% a 56.6%), especificidad de 98% (IC 95% 95.8% a 99.1%), VPP de 33.3% (IC 95% 12.1 a 64.6%) y VPN 97.4% (IC 95% 94.9- 98.7%) y un puntaje de Apgar a los 5 minutos igual o menor de 5 en 1 paciente (9%), con una sensibilidad de 9.1%, (IC 95% 1.6% a 37.7%), especificidad 99.3% (IC 95% 97.6% a 99.8%), VPP 33.3% (IC 95% 6.1 a 79.2%) y VPN 96.8% (IC 95% 94.2- 98.2%).

Respecto a enfermedades maternas en pacientes con asfixia perinatal severa se presentaron prevalencias más altas de obesidad, enfermedad inmune y enfermedades infecciosas en madres de recién nacidos con asfixia perinatal severa. Las enfermedades infecciosas que se presentaron en las madres de estos recién nacidos fueron: una (25%) infección respiratoria aguda, una (25%) sífilis gestacional y dos (50%) vulvovaginitis activa en el momento del parto. Las únicas dos gestantes con enfermedades inmunes tuvieron hijos con diagnóstico de asfixia perinatal severa. Ningún asfixiado era hijo de madre con corioamnionitis, enfermedad neurológica, enfermedad tiroidea ni displasia esquelética.

Tabla 3. Comorbilidades maternas en recién nacidos con asfixia perinatal severa y no asfixiados

Comorbilidad materna	Asfixiados n: 11	No asfixiados n: 304	Valor p
THAE	3 (27.27%)	64 (21.05%)	0.707
Diabetes gestacional	2 (18.18%)	19 (6.25%)	0.162
Obesidad	3 (27.27%)	18 (5.92%)	0.030
Enfermedad Infecciosa	4 (36.36%)	13 (4.27%)	0.002
Enfermedad renal	0	13 (4.27%)	0.624
Enfermedad tiroidea	0	9 (2.85%)	0.723
Corioamnionitis	0	5 (1.58%)	0.836
Enfermedad hepática	1 (9.09%)	4 (1.31%)	0.164
Enfermedad hematológica	1 (9.09%)	4 (1.31%)	0.164
Enfermedad inmune	2 (18.18%)	0	0.001
Enfermedad neurológica	0	1 (0.31%)	0.965
Displasia esquelética	0	1 (0.31%)	0.965

El valor de pH en los pacientes asfixiados estuvo entre 6.888 y 7.180, con una mediana de 7.054; la base exceso osciló entre -12.6 y -19.8 con una mediana de -14.67. Sólo un (9.09%) paciente requirió reanimación al nacer con ventilación a presión positiva, ninguno requirió intubación, compresiones cardíacas ni administración de medicamentos al nacer. La mediana del peso al nacer fue 3129 gramos; en dos (18.18%) pacientes se encontró líquido amniótico meconiado y en tres (27.27%) recién nacidos se describió circular de cordón en el momento del nacimiento.

Se encontró compromiso orgánico por asfixia perinatal severa en 10 de los 11 pacientes (90.90%), ya que todos menos uno presentaron compromiso de al menos un órgano por esta enfermedad. El sistema afectado con mayor frecuencia fue el hepático donde la elevación de la aspartato aminotransferasa fue el hallazgo más frecuente, con valor máximo de hasta 3.6 veces el punto de referencia (ver tabla 4); a nivel hematológico la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial seguido del tiempo de trombina fueron los hallazgos más frecuentes, no se documentó trombocitopenia < 100.000, pero tres (27.27%) de los pacientes presentaban recuento plaquetario entre 100.000 y 150.000. Desde el punto de vista cardiovascular, en dos (18.18%) pacientes se confirmó hipertensión pulmonar por ecocardiograma y uno de estos presentó clínica de shock neonatal requiriendo soporte vasopresor. En cuanto al compromiso ventilatorio un (33%.33) paciente

requirió ventilación mecánica invasiva y dos (66.66%) CPAP de burbuja por diagnóstico de dificultad respiratoria del recién nacido, otro paciente no cumplió criterios para compromiso respiratorio por asfixia perinatal pero requirió oxígeno por cánula nasal convencional al nacer de forma transitoria y posteriormente se confirmó hipertensión pulmonar.

Tabla 4. Compromiso orgánico por Asfixia perinatal severa

Compromiso orgánico	Frecuencia	Prevalencia
Hepático	5	45.45%
Hematológico	4	36.36%
Cardiovascular	3	27.27%
Neurológico	3	27.27%
Metabólico	3	27.27%
Respiratorio	3	27.27%
Renal	0	0%

El compromiso metabólico estuvo dado por la presencia de alteraciones glucémicas, tres (100%) pacientes presentaron hipoglucemia transitoria, que requirió administración de dextrosa, los valores de calcio no pudieron analizarse debido a que no se especificó en el protocolo si correspondían a muestras séricas o iónicas. De los 11 pacientes tres (27.27%) presentaron encefalopatía, dos con clasificación de Sarnat y Sarnat leve y uno encefalopatía severa (9.09%) que era candidato a hipotermia terapéutica; sin embargo, tenía un defecto de línea media y arritmia cardíaca que contraindicó este tratamiento, de acuerdo al criterio de sus médicos tratantes. No se presentó compromiso renal en nuestra población. Cinco (45.45%) pacientes presentaron afectación de al menos 3 sistemas de forma concomitante por esta enfermedad y no se presentaron muertes por asfixia durante el periodo de tiempo estudiado.

9. DISCUSIÓN

En el Hospital Universitario de Santander se obtuvo una prevalencia de asfixia perinatal severa de 3.49% (IC 95% 1.76% – 6.16%) durante el periodo de estudio, el diagnóstico de estos pacientes se realizó por un método objetivo y ampliamente aceptado, los gases de sangre arterial del asa de cordón umbilical. Esta prevalencia se encuentra por encima de lo reportado para países como Colombia donde se espera que 1 cada 100 pacientes tengan este diagnóstico (1), pero muy por debajo de poblaciones de riesgo como los pacientes descritos por Torres en una unidad de cuidado intensivo neonatal en Cali, Colombia, en los que la prevalencia alcanzó el 19% (9).

No se presentó correlación de este diagnóstico con el hallazgo prenatal de sufrimiento fetal agudo, teniendo en cuenta que de los 13 pacientes a los que se realizó diagnóstico prenatal de SFA sólo 1 (7.69%) presentó asfixia perinatal severa confirmada por gases de cordón umbilical, esto, probablemente relacionado con la implementación de medidas de reanimación in utero y atención temprana que se brinda a las madres de estos pacientes en sala de partos, sin embargo, sólo uno (9.09%) de los pacientes asfixiados severos tenía diagnóstico prenatal de sufrimiento fetal agudo, dejando claro la subestimación de este. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Locatelli et al, quien documentó que un evento centinela se identificó sólo en 23.5% de los casos y el hallazgo de monitoreo fetal categoría II o III sólo se presentó en el 50.5% de los pacientes asfixiados (33).

En nuestra población no se presentó correlación entre el diagnóstico de asfixia perinatal severa y los valores de apgar al minuto ni a los 5 minutos, es decir, la mayoría de los pacientes con este diagnóstico no fueron identificados clínicamente en el periodo posnatal durante su adaptación. A pesar de que puntuaciones bajas de Apgar están ampliamente identificadas dentro de los criterios clínicos para el diagnóstico de asfixia (3)(34), desde la década del 90 se desaconseja su uso como herramienta única para el diagnóstico por la baja sensibilidad de la prueba (35) (36). No se tuvo en cuenta por parte de los investigadores si se presentaron diferencias entre el tipo de profesional (enfermera jefe ginecólogo, pediatra o neonatólogo) que realizó la implementación de la escala de APGAR.

Se reconocen ampliamente como factores de riesgo maternos para asfixia perinatal los trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, desnutrición y anemia (33)(37); en nuestra población se identificó además la obesidad y las enfermedades infecciosas como factores de riesgo para esta enfermedad. Como hallazgo de interés las 2 gestantes que presentaron enfermedades inmunes tuvieron recién nacidos asfixiados severos, teniendo en cuenta que sólo correspondían al 0.63% de la población y que se carece de estudios en esta población específica, se sugieren ampliar estudios clínicos.

El compromiso orgánico por asfixia perinatal se produce por daño celular con la subsiguiente pérdida de la función tisular generando falla multiorgánica (10), en el presente estudio el 90.9% de los pacientes presentaron compromiso de al menos un órgano; el sistema comprometido con mayor frecuencia fue el hepático con una afectación del 45.45% hallazgos similares a los encontrados por Tarcan et al, quien describe prevalencia del 39.2%, con poca afectación colestásica severa y coagulopatía (20). A nivel hematológico a diferencia de lo descrito por Christensen en nuestra población no se presentó trombocitopenia como hallazgo más frecuente sino prolongación del tiempo de tromboplastina, sin embargo, ninguno de los pacientes presentó manifestaciones hemorrágicas que requirieran intervención. (29)

Si bien se estima que entre el 50 y 72% de los recién nacidos a término con diagnóstico de asfixia pueden presentar IRA (17), no se presentó compromiso renal por asfixia perinatal severa en nuestra población, probablemente en relación con el hecho de que en el presente estudio se tomo como punto de corte creatinina de 1.5 mg/dl (valor más alto que el utilizado en otros estudios) y sólo se presentó 1 paciente con encefalopatía hipóxico isquémica severa, reconociéndose que este hallazgo puede aumentar hasta 15 veces el riesgo de desarrollar IRA y la mortalidad por asfixia. (23).

Como debilidad del presente estudio no fue posible caracterizar a los pacientes que recibían hipotermia terapéutica, debido a que sólo un paciente fue candidato pero presentó condiciones clínicas que contraindican esta terapia. Sin embargo, la hipotermia terapéutica ha mostrado ser la opción terapéutica más eficaz para disminuir la morbilidad por encefalopatía hipóxico isquémica y debe generalizarse su uso en nuestro medio.

Finalmente es necesario un manejo conjunto del binomio madre e hijo, para anticiparnos al diagnóstico de asfixia perinatal, son necesarios más estudios clínicos que permitan diseñar estrategias para reconocer estos pacientes. Este estudio nos precisa la importancia de la toma de gases de cordón a todos los recién nacidos independientemente de sus factores de riesgo, puesto que como se demostró, de no haberse tomado la muestra la mayoría de los pacientes no tendrían diagnóstico prenatal ni clínico posnatal y hubieran aumentado el riesgo de morbilidad al no contar con la vigilancia y tratamiento adecuado.

10. CONCLUSIONES

La prevalencia de asfixia perinatal en el Hospital Universitario de Santander es de 3.49%.

En el presente estudio no se encontró correlación clínica del diagnóstico de asfixia perinatal por gases de cordón y diagnóstico prenatal de sufrimiento fetal agudo, ni puntuaciones de Apgar al minuto 1 ni 5.

El compromiso orgánico por asfixia perinatal es frecuente (90.9%) y el 45.45% de los pacientes puede presentar afectación de hasta 3 sistemas de forma simultánea.

Se recomienda la toma de gases de sangre arterial de asa cordón a todos los recién nacidos independientemente de sus factores de riesgo y de su condición clínica en el momento del nacimiento.

11. AGRADECIMIENTOS

A Dios que me permite encontrar felicidad en lo que hago cada día; a mi familia y mi novio por su apoyo constante; al trabajo árduo y conjunto de las auxiliares, enfermeras jefes y médicos (Residentes y ginecólogos) de sala de partos y del equipo de Pediatría (Residentes, pediatras y neonatólogos) del Hospital Universitario de Santander sin los que hubiera sido imposible llevar a cabo este trabajo.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Sistema General de Seguridad Social en Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. 2013. 11 p.
2. Boletín epidemiológico semanal. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica 38. 2020
3. Asociación Colombiana de Neonatología. Consenso de expertos. Diagnóstico, manejo, monitoreo y Seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) e hipotermia terapéutica (HT)
4. Te Pas AB, Sobotka K, Hooper SB. Novel Approaches to Neonatal Resuscitation and the Impact on Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):455–67.
5. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):409–22.
6. Ariff S, Lee AC, Lawn J, Bhutta ZA. Global Burden, Epidemiologic Trends, and Prevention of Intrapartum-Related Deaths in Low-Resource Settings. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):593–608.
7. Herrera CA, Silver RM. Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint: Diagnosis and Interventions. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):423–38.
8. McAdams RM, Juul SE. Neonatal Encephalopathy: Update on Therapeutic Hypothermia and Other Novel Therapeutics. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):485–500.
9. TORRES J. Caracterización de los recién nacidos con asfixia perinatal en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Gastrohnp*. 2013;11(2):S4–11.
10. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):469–83.
11. Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ, Stafford A. The treatment of asphyxiated, mature foetal lambs and rhesus monkeys with intravenous glucose and sodium carbonate. *J Physiol [Internet]*. 1963 Nov 1 [cited 2020 Nov 21];169(1):167–84. Available from: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.1963.sp007248>
12. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Heal [Internet]*. 2018 Jul 1 [cited 2020 Oct 1];23(4):285–91. Available from: www.cps.ca
13. Laptook AR. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):529–45.

14. Thoresen M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015;20(2):66–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.01.002>
15. Bernal Pérez EE. Características del análisis de sangre umbilical arterial y venosa al nacer y al pinzar el cordón umbilical, en recién nacidos a término sin factores de riesgo, en Bogotá (Colombia) [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 2]. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/20778>
16. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Baud O, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2020 Oct 1];8(3):e58834. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0058834>
17. LaRosa DA, Ellery SJ, Walker DW, Dickinson H. Understanding the Full Spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia. *Front Pediatr*. 2017;5(February):1–11.
18. Dupont TL, Chalak LF, Morriss MC, Jeannette P, Christie L, Sánchez PJ. are Not Eligible for Systemic Hypothermia Therapy. 2013;162(1):35–41.
19. Sharma D, Choudhary M, Lamba M, Shastri S. Correlation of Apgar Score with Asphyxial Hepatic Injury and Mortality in Newborns: A Prospective Observational Study from India. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:CMPed.S38503.
20. Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, Gürakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Neonatal Med*. 2007;20(5):407–10.
21. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz A, Vayalakkad A, Chee YH, et al. Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1295–303.
22. Sweetman DU. Neonatal acute kidney injury – Severity and recovery prediction and the role of serum and urinary biomarkers. *Early Hum Dev* [Internet]. 2017;105:57–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.006>
23. Alaro D, Bashir A, Musoke R, Wanaiana L, Bashir A. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia. *Afr Health Sci*. 2014;14(3):682–8.
24. Coulibaly G, Ouédraogo-Yugbaré SO, Kouéta F, Yao LS, Savadogo H, Dao L, et al. Asphyxie périnatale et insuffisance rénale aiguë à Ouagadougou. *Arch Pediatr*. 2016;23(3):249–54.
25. Karlo J, Bhat BV, Koner BC, Adhisivam B. Evaluation of renal function in term babies with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr*. 2014;81(3):243–7.
26. Bellos I, Pandita A, Yachha M. Effectiveness of theophylline administration in

neonates with perinatal asphyxia: a meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2019;7058.

27. Kluckow M. Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr* [Internet]. 2011;158(2 SUPPL.):e13–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.007>
28. Abiramalatha T, Kumar M, Chandran S, Sudhakar Y, Thenmozhi M, Thomas N. Troponin-T as a biomarker in neonates with perinatal asphyxia. *J Neonatal Perinatal Med* [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 23];10(3):275–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854510/>
29. Christensen RD, Baer VL, Yaish HM. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. *Transfusion* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Sep 23];55(1):187–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/trf.12777>
30. Oncel MY, Erdevi O, Calisici E, Oguz SS, Canpolat FE, Uras N, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxic newborns. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Sep 23];30(3):246–52. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08880018.2013.771240>
31. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: Synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* [Internet]. 2010 Feb 20 [cited 2020 Oct 1];340(7743):409. Available from: <http://www.bmj.com/>
32. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. SPEC – Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 7th Edition, 12-Month Access, EBook [Internet]. Academic Press; 2021 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780128216712/lanzkwskys-manual-of-pediatric-hematology-and-oncology>
33. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi S, et al. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):1–8.
34. Gao Chao, Yuan Ling WJ. Role of pH value of umbilical artery blood in neonatal asphyxia. *CJCP*. 2009;11(07):521-524.
35. Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(3):737–45.
36. Marrin M PB. Birth asphyxia: does the Apgar score have diagnostic value? *Obs Gynecol* [Internet]. 1988;Jul;72(1):120–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3288927/>
37. Igboanugo S, Chen A, Mielke JG. Maternal risk factors for birth asphyxia in low-resource communities. A systematic review of the literature. *J Obstet*

Gynaecol (Lahore). 2020;40(8):1039–55.