

11237  
24  
⑨



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
Hospital General C. M. "La Raza"  
I.M.S.S.

CORRELACION CLINICO PATOLOGICA EN NEONATOS DE  
TERMINO QUE FALLECEN CON EL DIAGNOSTICO DE  
ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA

## T E S I S

Que para obtener el título en la Especialidad de  
PEDIATRIA MEDICA

presenta

**DR. MIGUEL ANGEL ALVARADO DIEZ**



Asesores: Dr. Miguel Camarillo Valencia  
Dra. Ma. Magdalena Becerra Lomelí

I.M.S.S.

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN** 1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE GENERAL

TITULO . . . . .	2
OBJETIVOS . . . . .	3
ANTECEDENTES . . . . .	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	10
MATERIAL Y METODO . . . . .	11
ASPECTOS ETICOS . . . . .	12
RESULTADOS . . . . .	13
ANALISIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSION. . . . .	21
CONCLUSIONES . . . . .	24
BIBLIOGRAFIA . . . . .	24

**OBJETIVOS:**

- A) CONOCER LOS FACTORES CONDICIONANTES Y EVOLUCION CLINICA DE LOS NEONATOS DE TERMINO QUE FALLECEN POR ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA SECUNDARIA A ASFIXIA PERINATAL.
  
- B) CONOCER LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS EN NEONATOS DE TERMINO QUE FALLECEN POR ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA SECUNDARIA A ASFIXIA PERINATAL.

## ANTECEDENTES

La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) en el periodo perinatal está caracterizada por datos clínicos y neuropatológicos que constituyen la mayor parte de la neurología neonatal. (1).

Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es el término más frecuentemente usado para etiquetar el Síndrome clínico que presentan estos pacientes, así como los hallazgos neuropatológicos secundarios a la asfixia en el periodo perinatal (2).

En 1868 Little fue el primero en encontrar una correlación entre alteraciones perinatales, disfunción neurológica y daño cerebral en niños recién nacidos tanto de término como de pretérmino. (2). Antes del 1940 la principal causa de daño neurológico en periodo perinatal, era el Trauma Obstétrico, gracias al mejoramiento de la atención obstétrica-perinatal, esta causa ha pasado a segundo término.

En 1941 Steward, Clifford fue el primero en descubrir correlación anatómico-clínica en neonatos que fallecieron como consecuencia de desprendimiento prematuro de placenta; encontraron gran edema cerebral y necrosis al realizar la autopsia, ninguno tuvo evidencia de Trauma Obstétrico, concluyendo que la asfixia perinatal causa daño cerebral severo, con muerte de los pacientes, o bien daño neurológico persistente. (3).

Los datos clínicos secundarios a un periodo de asfixia grave están directamente relacionados con la disminución en el suplemento de oxígeno a los tejidos, condicionando, hipoxia (disminución de la cantidad de oxígeno en la sangre que irriga a los tejidos) e isquemia (disminución en el flujo de sangre), estas alteraciones ocurren la mayoría de la veces al mismo tiempo, con predominio de alguna, dependiendo de los condicionantes de asfixia. (1).

La asfixia puede ocurrir en el periodo antepartum en aproximadamente en el 20% de los casos (ejem. Hipotensión materna, Hemorragia Uterina grave), por eventos intrapartum aproximadamente 33% de la veces (trauma obstétrico, extracción agresiva con forceps, maniobra de rotación, extracción difícil, trabajo de parto prolongado, prolapso de cordón y desprendimiento de placenta). Otro 35% tiene handicap durante el embarazo (Diabetes materna, preeclampsia, retardo en el crecimiento intrauterino) que condiciona al momento del parto alto riesgo de asfixia (asfixia en el periodo expulsivo por baja reserva fetal, bradicardia en el trabajo de parto, aspiración de meconio). Finalmente el 10% o menos tendrá daño cerebral por factores postnatales (apneas de repetición, insuficiencia cardíaca grave).

cardiopatía cianógena). (4-7).

Los neonatos con las alteraciones antes señaladas, la mayoría presenta Apgar por debajo de 7 y la recuperación del mismo hablara de la severidad de la asfixia, e influira en el pronóstico. (7-3).

Los datos clínicos del Síndrome aparecen en la primera semana de vida y la mayoría de las veces en las primeras 12-24 horas, estos datos clínicos son variados; pero los de mayor significado clínico y pronóstico han sido descritos y seleccionados en dos artículos clásicos de Brown (4) y Sarnat (13). Este último tiene la clasificación por estadios:

Estadio I, se caracteriza por estado de hiperalerta, hiperreflexia, pupilas dilatadas, taquicardia y ausencia de convulsiones.

Estadio II, hiporreflexia, miosis, bradicardia, convulsiones, hipotonía, lenta respuesta del Moro y succión.

Estadio III, estupor, flacidez, pupilas asimétricas, con pobre respuesta a la luz, ausencia de reflejos, hipotermia, convulsiones, ausencia de reflejo del Moro y succión. El electroencefalograma (EEG) tiene diversas alteraciones desde ninguna hasta periodos de silencio eléctrico.(13).

Con los datos clínicos anteriormente señalados, la encefalopatía se clasifica como leve, moderada y severa:

Encefalopatía leve: Se encuentran en Estadio I y los datos clínicos alcanzan su acmé en las primeras 24 horas, para disminuir paulatinamente, no duran mas de una semana. El EEG no muestra cambios de importancia. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente sin secuelas neurológicas. No hay datos de edema ni necrosis cerebral.(5,9-12,14).

Encefalopatía moderada: Estadio II, los datos clínicos se inician antes de las 12 horas de vida y llegan a su acmé entre 48 y 72 horas, en este momento según la asistencia recibida y la severidad de la asfixia progresaran a Estadio III o disminuiran los signos paulatinamente a lo largo de dos semanas, o mas si las secuelas neurológicas van a ser graves.

El EEG muestra disparos epileptiformes o bien periodos de supresión del voltaje. Las secuelas neurológicas seran muy frecuentes y la severidad de las mismas dependeran de la evolución de los datos clínicos claves, de la mejoría en el EEG. Las lesiones en sistema nervioso central seran graves (poroencefalia, uleagryria, status marmoratus). Un mínimo de pacientes moriran con asistencia neonatal adecuada.

Encefalopatía severa: Estadio III, estupor, coma, desde el nacimiento ameritan asistencia a la ventilación, estado epileptico, deterioro neurológico rapidamente progresivo, en 24 a 72 horas hay datos de hipertensión intracraneana grave con involucro del tallo cerebral y muerte por heriación. El EEG

desde el inicio es anormal, con zonas de supresión de voltaje y silencio eléctrico. La mayoría de los neonatos fallecen en etapa aguda, y los que llegan a sobrevivir, tendrán secuelas neurológicas graves. (5,9-12,14).

El Síndrome cínico es casi exclusivo de los recién nacidos de término, ya que los de pretérmino toleran un poco más la asfixia (1-16), si la asfixia es tan severa para producir alteraciones en el cerebro los mecanismos de autorregulación sistémica condicionarán en el pretérmino hemorragia intracraneana antes que el Síndrome de EHI. (1,2,16).

El pronóstico de los pacientes con asfixia al nacimiento se puede inferir por tres factores: Apgar al nacimiento y más importante recuperación de un Apgar menor de 5, severidad del síndrome neurológico y duración del mismo. Crisis convulsivas, inicio, tipo y duración (1,2,3,8,11,13,15,21).

El pronóstico se refiere al riesgo de morir o al riesgo de tener parálisis cerebral infantil. En este punto, la edad gestacional es muy importante; varios estudios (4,7,11,15) concluyen que la mortalidad en los de término es aproximadamente del 11%, en pretérmino 50%. De los que sobreviven el desarrollo neurológico, en los de término es normal un 64% y anormal en 25%, en los de pretérmino normal 22% , y anormal 13%.

El Apgar tendrá valor pronóstico tomando en cuenta los siguientes datos: una calificación baja (menos de 5) significan una anomalía en el producto, no etiología, esta anomalía puede ser secundaria a asfixia, sin especificar duración y severidad de la misma. Se debe tener la certeza que la depresión neurológica es secundaria a asfixia, y la valoración de los parámetros se debe seguir hasta 20 a 30 minutos después de la primera ya que se ha encontrado relación estrecha entre la mortalidad y secuelas, en Apgar de 0-3 no recuperado a los 20 minutos:

Ejemplo, La mortalidad en pacientes con Apgar de 0-3 al minuto recuperado rápidamente no es mayor del 3%, sin embargo si este Apgar se mantiene sin recuperación hasta 20 minutos, la mortalidad se eleva hasta un 56% y las secuelas hasta un 57% (2,8).

En lo que respecta en la severidad del cuadro neurológico según estudios (14,21,22) la mortalidad y secuelas en encefalopatía leve es del 0%; en la moderada, mortalidad 5% , secuelas 21%; en la severa mortalidad 75%; secuelas 100% (1,2,14, 21,22). La presencia de crisis convulsivas que aparécan en las primeras 12 horas, sean focalizadas, sean subintrínsecas, se llegue al estado epileptico con EEG con anomalías persistentes serán las de peor pronóstico, con riesgo de secuela que varía del 30 al 70% (4,14,21,22).

Dentro de la fisiopatología de la EHI, es importante destacar que el organismo responde con múltiples mecanismos de defensa contra la asfixia, de manera que el sistema nervioso central sea el último en dañarse (1,2,14,23) cuando fallan esos mecanismos de protección, se inicia el daño cerebral, el cual es consecuencia de edema cerebral mixto generalizado, cambios bioquímicos que condicionan necrosis cerebral, hipertensión intracraneana, herniación de uncus y del tallo, llevando a la muerte. (14,21,23,24).

Los factores que determinan el daño cerebral y la severidad del mismo son : -Respuesta a la asfixia -Flujo sanguíneo cerebral (FSC) -Consecuencias bioquímicas de la asfixia. Alteración del metabolismo cerebral, principalmente, de la glucosa y del ATP. Todos estos mecanismos interactúan a medida que progresa la hipoxia-isquemia.

La respuesta sistémica a la asfixia; al respecto hay múltiples estudios de animales y pocos en humanos, se ha concluido que el neonato pierde rápidamente sus mecanismos del flujo cerebral, por inmadurez, siendo más graves en los pretérmino (26). En animales (30) y en recién nacidos asfixiados (27,31) se ha encontrado que el flujo cerebral, la presión sistémica y la frecuencia cardíaca permanecen sin cambios mientras que la concentración de oxígeno no disminuye más de un 70%, cuando se rebasa este límite se inicia la redistribución del gasto cardíaco con prioridad de sangre al cerebro y corazón con el consecuente aumento del flujo cerebral; si continúa la hipoxia, condiciona acidosis severa, con pérdida de la autorregulación en la vasculatura cerebral, esto quiere decir que aumenta el FSC como consecuencia de aumento de la presión sistémica y esta se transmitirá sin atenuación al cerebro (condicionando al pretérmino hemorragia de la matriz germinal) (27). Cuando la concentración del oxígeno se reduce más del 90% inicia la isquemia, por gasto cardíaco bajo, bradicardia, hipotensión y ausencia total de la autoregulación del FSC. Estos cambios alteran neuronas, tejido de soporte y vasos cerebrales, alterando las membranas, las uniones intercelulares y liberando sustancias bioquímicas que condicionan edema cerebral, despolarización masiva, bloqueo del metabolismo aeróbico, llevando a perpetuar el daño cerebral con necrosis de diferentes zonas. (23,24). Si llegan a reperfundirse el tejido cerebral habrá zonas donde no habrá respuesta, quedando necrosis focal y multifocal (fenómeno de "no reflujo"), dato que será determinante en las lesiones a largo plazo (23,25,29). Según estudios; Lou (31,32) encontró que una reducción del FSC de más de 20 ml/min/100gr de peso del cerebro, resultará en daño cerebral permanente.

Si hay Hipoxia-isquemia, disminuye la llegada de glucosa al cerebro, aumenta la glucogenólisis, cambiando el metabolismo a un tipo anaeróbico, con aumento de lactato, que agrava la acidosis



(condicionada previamente por la retención de CO<sub>2</sub>), pérdida de la autorregulación de vasos cerebrales, producción de solo dos moléculas de ATP con rápida utilización de fosfocreatinas, resultando un déficit energético gravísimo (1,14,23).

Las zonas de mayor demanda de glucosa son las que mayor flujo reciben, núcleos del tallo y sustancia blanca; de ahí las lesiones condicionadas por asfixia sean más severas en estas zonas (25,33-35).

Hipoxia-isquemia, disminución del pH, glicólisis anaeróbica, aumento del lactato, acidosis, pérdida de autorregulación, deficiente producción de energía, derivan en alteraciones de las membranas cerebrales de neuronas y tejidos de sostén; llevando a su despolarización masiva con salida de potasio, y entrada incontrolada de sodio y calcio a las células. La acumulación de potasio extracelular lleva a mayor utilización de glucosa, hace que la propagación del potencial eléctrico se acelere, y como no hay repolarización las células quedan hiperexcitadas (causa probable de crisis convulsivas). La entrada de sodio lleva a edema intracelular, edema de organelos y acidosis intracelular (1,23). La entrada masiva de calcio hace que el retículo endoplasmático y las mitocondrias consuman su ATP rápidamente; ya que "se intoxican de calcio", principalmente las mitocondrias ya que en esas circunstancias tienen que intercambiar sodio por calcio, llevando a la muerte de este orgánulo.(1,23,36). La entrada de calcio activa fosfolipasa, enzima que degrada los fosfolípidos de las membranas, dejando gran cantidad de ácidos grasos libres, principalmente ácido araquidónico. El ácido araquidónico entra en un círculo de activación de radicales libres los cuales estimulan a la ciclo y lipoxigenasa, además estos radicales libres dañan directamente a las membranas celulares. Los productos de la vía de la ciclo y lipoxigenasa son: prostaglandinas(tromboxanos y prostaciclina) y leucotrieno, estas sustancias entre sus muchas alteraciones condicionan agregación plaquetaria, disminución del flujo cerebral, lesión de membranas celulares contribuyendo al fenómeno de "no reflujo". (1,23,28,36,37,39).

La liberación a nivel de la sinapsis de aminoácidos excitatorios como el glutamato, condicionan daño celular. El mecanismo está descrito en animales que tienen período de asfixia (38). Otras sustancias como las leucoencefalinas y endorfinas también están involucradas en el daño cerebral secundaria a asfixia, pero el mecanismo es poco claro.(1,38).

Los estudios en materia de autopsia realizados en animales, por Myers (40), son los más parecidos a los que se encuentran en humanos; se describen dos mecanismos de asfixia y daño cerebral, Asfixia Aguda Total y Asfixia parcial Prolongada. (2,14,25,40).

Asfixia Aguda Total: por pinzamiento de la arteria umbilical llevan necrosis de los sitios con mayor requerimiento de glucosa y de flujo; como lo son los núcleos del tallo y sustancia blanca

de los hemisferios; el cuadro clínico de los monos reanimados lo domina el estupor y el coma y los datos de encefalopatía severa (2,14,25,39,40).

**Asfixia Parcial Prolongada:** Por comprensión de aorta abdominal de la madre, contracciones uterinas severas, hipotensión materna. La lesión predominante es edema cerebral, necrosis cerebral con predominio de las áreas parasagitales, con extensión a las zonas parietocipitales de la corteza. Este tipo de lesiones se presentan por la distribución de la circulación de la arteria cerebral media y posterior, ya que estas arterias irrigan estas zonas de la sustancia blanca solo con ramas terminales. El edema generalizado del cerebro lleva hipertensión intracraneana, herniación del uncus y del cerebelo con la lesión irreversible del tallo (2,14,25,40).

Los que sobreviven a un periodo de asfixia severa y no mueren por hipertensión intracraneana en los primeros días del nacimiento, quedan con lesiones cerebrales que histológicamente se define como: Areas de necrosis focal y multifocal, Status Marmoratus, Parencefalia, Daño Parasagital, Lucomalasia Preventricular y Encefalomalacia Multiquística, todas estas lesiones son consecuencia de periodos de asfixia recuperada y se correlacionan con las secuelas encefálicas en el paciente con Parálisis Cerebral Infantil. (1,2,14,41,42).

En las descripciones histopatológicas en humanos, es de primordial importancia la presencia de edema cerebral, el cual esta relacionado directamente con la presencia de necrosis cerebral y con la severidad de la necrosis. Se puede encontrar ausente datos clínicos de edema cerebral pero con microscopía electrónica se define que hay edema de las células. (1).

Los datos celulares encontrados en estudios experimentales se observa que el primer cambio encontrado en las neuronas es la vacuolización citoplasmática, condicionando por edema mitocondrial y ocurre entre 5 y 30 minutos de hipoxia. La hipoxia afecta en orden de frecuencia a neuronas, oligodendroglía, astrocitos y microglía. Los cambios celulares encontrados por microscopía de luz ocurren entre 24 y 36 horas y son caracterizados por marcada eosinofilia del citoplasma de las neuronas, pérdida de las sustancias de Nissl, pycnosis o fragmentación de los núcleos.

La progresión de cambios celulares lleva a necrosis celular principalmente de las células de la corteza y la hipoxia sostenida a lesiones de la sustancia blanca, con hipertrófia de astrocitos como primera manifestación. (10).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Existen pocos estudios sobre correlación clínico patológica en neonatos humanos que fallecen en periodo agudo de Hipoxica-Isquemia secundaria a Asfixia Perinatal grave.

En nuestro país y en el Centro Médico "La Raza" no hay ningún trabajo de correlación clínico patológica de Encefalopatía Hipóxico-Isquemica en neonatos de término.

Por lo antes señalado es indispensable revisar nuestros casos de autopsia de pacientes que fallecieron con el diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico-Isquemica, conocer los factores condicionantes y evolución para tener un mejor conocimiento de este grave evento perinatal y poder incluir en la Historia Natural de este padecimiento.

## MATERIAL Y METODOS

Límite de espacio : Archivo del servicio de Patología y archivo central del Centro Médico La Raza, Libreta de ingreso y egresos del servicio de Neonatología del Hospital General del mismo centro Hospitalario.

Universo de trabajo : Se revisaron todos los expedientes clínicos y anatomopatológicos de los neonatos de término, que fallecieron con el diagnóstico anatomopatológico de Encefalopatía Hipóxico-isquémica.

Una vez seleccionados los casos, se incluyeron todos a aquellos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión.

### CRITERIOS DE INCLUSION :

- 1.- Se revisaron todos los expedientes de neonatos de término que fallecieron con el diagnóstico Anatomopatológico de Encefalopatía Hipóxico-isquémica.
- 2.- Neonatos en que la causa de Encefalopatía fue asfixia perinatal.
- 3.- Que fallecieron en la primera semana de vida.
- 4.- Que la principal causa de muerte haya sido la Encefalopatía.

### CRITERIOS DE NO INCLUSION Y EXCLUSION :

- 1.- Todos aquellos que no tengan expediente anatomopatológico o clínico completo.

## METODO :

Se revisaron los expedientes anatomopatológicos de enero de 1981 a agosto de 1987 de los neonatos de término que fallecieron con el diagnóstico de Autopsia de Encefalopatía Hipóxic-isquémica. Revisando los expedientes se anotó en la hoja de recolección de datos; diagnóstico anatomopatológicos, causa de muerte y descripción histopatológica de cerebro. Una vez obtenidos los datos anatomopatológicos se revisó el expediente clínico, seleccionando del mismo los siguientes datos que se anotaron en la hoja de recolección de datos: antecedentes perinatales, tipo de parto, duración del trabajo de parto, calificación de Apgar al nacimiento y seguimiento del mismo, si lo hay, anotar los datos clínico neurológicos de acuerdo a la clasificación de Sarnat, se consignaron nombre, cedula, edad, sexo, edad al nacimiento y al morir, examen de laboratorio que se hallan tomado antes de morir, tratamiento recibido, farmacológico y maniobras de intervención terapéuticas (reanimación, asistencia a la ventilación, diálisis, cargas rápidas).

## ESTADISTICA

Análisis porcentual y distribución de frecuencia.

## ASPECTOS ETICOS:

Los datos obtenidos solo serán utilizados con fines de investigación y se mantendrá en el anonimato los nombres de los pacientes.

## RESULTADOS

Al recolectar los datos obtuvimos los siguientes :

- = Encontramos un total de 11 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
- = La edad gestacional varió de 38 a 42 semanas con promedio de 39.5 semanas.
- = La edad de los pacientes al morir varió de 20 horas a 7 días con promedio de 3.2 días.
- = 7 pacientes fueron del sexo masculino y 4 femenino 63.6 % y 36.3% respectivamente.
- = La gesta a la correspondían; G II(6) 54%, G III (2) 18%, G IV(1) 9.9%, G VII(1) 9.9%, G IX(1) 9.9%
- = Sufrimiento fetal agudo determinado o bien por la presencia de meconio o por que se refirieran alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal.
- = 9 pacientes se determino SFA 81.8%, en dos de los pacientes no se consignaron los datos ya que fueron fortituos, uno en labor y otro en camino al hospital.
- = El tipo de nacimiento fue por cesarea de urgencia en el 81.8%(9) y por vía vaginal 18.1%(2).
- = Las causas condicionantes o que contribuyeron a la hipoxia son las siguientes:

descripcion	pacientes	%
-Trabajo de Parto Prolongado	3	27.2
-Desprendimiento prematuro de Placenta Normoincerta	2	18.1
-Parto Fortuito	2	18.1
-Circular de cordón	2	18.1
-Ruptura uterina	1	9.9
-Prolapso de cordón	1	9.9
-Ruptura prematura de membrana	1	9.9
-Hipotensión materna	2	18.1
-Madre con anemia severa y desnutrición	1	9.9
-Madre con cesarea previa y T de P	1	9.9

- = Tuvieron presencia de meconio espeso 5 paciente 45.4 %.
- = La clasificación de Apgar obtenida a los 1,5,10 y 20 minutos fue :
  - Apgar 1'...9 pac. varió de 0-7 en promedio menos 11
  - Apgar 5'...9 pac. varió de 0-8 en promedio 1 a 2(1.5)1
  - Apgar 10'...8 pac. varió de 2-6 en promedio 3-a 4(3.5)
  - Apgar 20'...4 pac. varió de 4-0 en promedio 4 a 5(4.2).

El promedio en estos casos se excluyó la calificación Apgar de 7 y de 8 ya que los datos clínicos del paciente no corresponden con esta calificación.

= El peso al nacer fue obtenido en los 11 pacientes con variación de 2,400gr a 4,100gr promedio de 2,965gr.

= La estadiificación según Sarnat y el tiempo de duración de cada estadio:

- Sarnat II.. 7 pacientes....63.6% duración prom. 61.7 hrs.
- Sarnat III 11 pacientes 100 % duración prom. 37.4 hrs.

= El grado de severidad según Amel Tison(11)

- Encefalopatía moderada ..... 7 pacientes ... 63.6 %
- Encefalopatía severa.....11 pacientes ... 100 %

= Las crisis convulsivas se presentaron en 8 pacientes 72.7%

= El tipo de crisis en el 100% de los casos fue de tipo tónico-clónico generalizadas (T.C.G.). 2 pacientes entraron en estado epiléptico (E.E.) y 2 pacientes tuvieron fasciculaciones.

= El tiempo en que aparecieron las crisis convulsivas varío de 12 a 96 horas con promedio de 43.5 horas desde el nacimiento.

= El tratamiento recibido en orden de frecuencia :

descripción	pacientes	%
Bicarbonato(bolo o dosis de mantenimiento)	11	100
Doble antimicrobiano(B lactámico, aminoglucosido)	6	54.5
Dexametazona	6	54.5
Fenobarbital(bolo o mantenimiento)	5	45.5
DFH(bolo o mantenimiento)	4	36.3
Maniobras de reanimación cardiopulmonar	4	36.3
Gluconato de calcio	2	18.8

= Maniobras utilizadas:

Ventilación mecánica	7	63.3
Dialisis peritoneal	2	18.3

= Los datos de laboratorio mas interesantes son :

Acidosis metabolica(pH menor de 7.2)	11	100
TP y TTP prolongado(según control)	8	72.7
Hemoglobina varío de 9.9 14 gr/dl promedio 11.4 gr.		
Plaquetas bajas(solo dato en 4 pacientes) menos de 100ml.		
Creatinina elevada varío de 2.4 a 3.5 promedio 2.7 mg/dl (dato de 4 pacientes).		
Hiperkalemia(dato en 3 pac)varío de 6 a 6.7 promedio 6.3 mEq/lt.		
Hiponatremia(dato en 4 pacientes)varío 120-124 promedio 121.5 mEq.		

= Los diagnósticos agregados que encontramos en orden de frecuencia :

descripción	pacientes	%
Necrosis Tubular Aguda	6	54.5
Cardiopatías Congenitas	5	45.4
- De estos 3 acianogenas .... 60%		
- 2 cianogenas .... 40%		
Coagulación Intravascular Disminuida	5	45.4
Isquemia Intestinal	3	27.2
Neumonía	3	27.2
Hemorragia pulmonar	2	18.1
Aspiración Meconico	2	18.1
Miocarditis Hipoxica	1	9.9

Con los datos clínicos obtenidos y la descripción Anatómo-patológica obtuvimos que la patogenesis de la asfixia fue :

Asfixia Parcial Prolongada (APP)	10	90.9
Asfixia Total Aguda (ATA)	1	9.9

= Los datos clínicos según clasificación de Sarnat se incluyen en orden de frecuencia en la siguiente tabla.

#### SARNAT II 7 PACIENTES

Hipotonía	7 pacientes	100%
Hiporeflexia	7	100%
C.C.T.C.G.	6	85.7%
Fasiculaciones	2 pac.	
Estado epileptico	2 pac.	
Miosis	5 pacientes	71.4%
Bradycardia	5	71.4%
Quejido	1	14.2%
Moro y suc.deb.	1	14.2
Llanto débil	1	14.2

C.C.T.C.G= Crisis convulsiva tonico clonicas generalizadas.  
LRL= lenta respuesta de la luz o sin respuesta a la misma.  
Per. Aut. Resp= perdida del automatismo respiratorio.

El evento asfixia ocurrió:

-Intrapartum	8 pacientes	72.7%
-Handicap materno + periodo intrapartum	2 pacientes	18.1%
-1 de los pacientes de parto fortuito no pudimos determinar la causa de la asfixia.		



TABLA GENERAL DE DATOS

P/EG/S/EM/G	P.N.	NAC	SF	MEC	ANT PERINATALES	VAL APGAR
1/42/M/4/II	3,600	C.Ur	SI	SI	T.P.P./C Ant.	2/4/6/6
2/38/m/3/II	2,500	Fort	--	SI	Parto Fort	6
3/40/m/5/II	2,825	C.Ue	SI		3 Circ de Cordon	7/8
4/40/f/1/IV	2,850	C.Ur	SI		D.P.P.N.I.	0/2/3/3
5/40/M/4/I	2,500	Part	SI		P. Fort. Mad. Desn.	4
6/40/F/1/II	3,000	C.Ur	SI		Ruptura Uterina Hipotension Mat.	0/0/3/4
7/41/M/6/VIII	4,000	C.Ur	SI	SI	T.P.P.	2/2/4
8/38/f/2/IX	2,400	C.Ur	SI		D.P.P.N.I. Hipotension Mat.	0/0/3
9/38/M/20h/II	2,450	C.Ur	SI		Polihidramnios. Pro-lapso de cordon	0/0/4
10/40/m/31h/III	4,100	C.Urge	SI	SI	2 Circ de cCordon.	0/2/2/4
11/38/f/7/III	2,400	C.Urge	SI		T.P.P.Madre añosa Pre-eclampsia	2/2/3

Nota:

P/EG/S/EM/G = Paciente/Edad gestacional/Sexo/Edad al morir/Gesta  
 P.N. = Peso al nacer Nac= Tipo de nacimiento C= cesarea  
 Part= parto SF= Sufrimiento Fetal Mec= Meconio espeso  
 Ant. Perinatales= Antecedentes perinatales  
 T.P.P.= Trabajo de parto Prolongado Fort= Fortuito  
 D.P.P.N.I.= Desprendimiento de placenta normalmente  
 insertada.  
 C.ant= Cesarea anterior.

Los datos clínicos importantes se consignan en orden de aparición y solo los neurológicos. Las abreviaturas Pa Res = Perdida del automatismo respiratorio. SRL o LRL= sin o lenta respuesta a la luz.

CCT=Crisis convulsivas tipo. T.A= Tiempo de aparición.  
 Sarbat=se consigna el tiempo de los síntomas de cada estadio.  
 E.E.= Estado epiléptico.

TABLA GENERAL DE DATOS

DATOS CLINICOS IMPORTANTES	SARNAT II	C.G.T. III	T.A.	ENCEFALOPATIA
Hipoton.hiporef.Miosis.CC de rep.Fasiculaciones.coma Midriasis SRL>Arreflexia.	72h	24h	CCTCG fas	72h Mod/severa
Caput.Hipotermia.Miosis.His potonia.P.A.Res. Arreflex. Anisocoria.Hipot.Bradicardia	24h	48h		Mod/severa
Bradicardia.Hipot.Hiporef. Succion y Moro débil.CC.coma.PARes.Arref.Midriasis SRL.	72h	48h	CCTCG	48h Mod/severa
Cianosis.Bradicardia.Coma. Arreflex.		24h	CCTCG	12h Severa
Hipot.Hiporef.Midriasis con LRL.CC.Midriasis SRL.PARes Flacidez.Arreflex.	72h	24h	CCTCG	48h Mod/severa
Flacidez.Arreflex.Midriasis LRL.SRL.Coma.PARes. Bradicardia.Anisocoria.		24h		Severa
Hipot.Llanto débil.Hiporef. Miosis.Hipoglic.Apnea.Paro C.R.-CC. EE. Arreflex.Midriasis SRL.Flacidez.	72h	48h	CCTCG EE	48h Mod/severa
Flacidez.Arreflex.Midriasis SRL.CC.Bradicardia.PARes.		48h	CCTCG fas	12h Severa
Flacidez.Arreflex.Midriasis SRL.Arreflex.Bradicardia.		20h		Severa
Hipot.Quejido.Miosis.Hipo ref.CC.Midriasis LRL.Arref PA.Res.Palidez.Choque	6h	24h	CCTCG	12h Mod/sev
Hipot.Miosis.Hiporef.CC Periodos de Apnea.Fas. chupeteo.Midriasis.LRL. PARes.Arreflexia.Choque.	96h	72h	CCTCG EE	96h Mod/sev

TABLA GENERAL DE DATOS

TRATAMIENTO Y MANIOBRAS	LABORATORIO DE INIT	DX AGREGADOS
Reanimación. Bicarsol (bolo y mant) Feno. Doble antim (b Lac. Amino). Ventilador	Acidosis menos de 7.2 Cr 2.4 Na 124mEq/lt	Aspiración de Necrosis tubu lar Aguda.
Feno. Bicarsol (ment) Doble antim (Balac. Amino) Tranfuc.	Acidosis met. Hb 9.9gr/ dl. TP y TTP alarg. Ca de 6 mg/dl	Necrosis tubu lar Aguda C. I. D. Neumonía Foc. Mult. Colitis isq.
Bicarsol. (Mant) Doble antim Furosemide. Gluc de Ca. Dialisis Per. Ventilador.	Acidosis menos de 7 TP-TTP alar. Hb 10.2 gr/dl Na 120 K 6.2 mEq/Lt Cr 2.4 mg/dl	Aspiración de Meconio C. I. D. Microsis tubu lar Aguda Edema Tuvo Digest
Reanimación Bicarsol (bolo mant) Gluc 50%. Dopa Ventilador y dialisis Per.	Acidosis Mixta menos de 7. Hipoxe mia PO2 36mmHg	Artesia Pulmonar P. C. A.
Dexa. Feno (bolo mant) VitK Bicarsol (mant) Plasma Doble antim (BLlac. Amino)	Acidosis menos de Na 121 BI 12mg/dl TP y TPT alargado Hb 10.8gr/dl	Enterocolitis Necrosante Neumatosis In testinal Peritonitis C. I. D. Hemorragia Pulmonar
Feno (bolo, mant) Dexa. Bicarsol (mant) Plasma	Acidosis menos 7.2 TP-TTP alar. Hb 14gr	Necrosis tubu lar Aguda
Feno (mant) Dexa. Bicarsol (mant) Doble antim (BLact-Amino) Dopa Naloxona. Metilprednisolona. Ventilador.	Acidosis menos 7.2 TP. TTP alarg. Pla q 85mil. Leucos 3,200	Cefalohematoma C. I. D. Neumonía Foc. Mult. Septicemia.
DFH. Dexa. Furosemide. Bicarsol. Vit K. Ventilador	Acidosis menos 7 TP-TTP alarg-. Pla q 95mil Hb 10gr/ dl. K 6mEq/lt	Artesia Tricus- C. I. D. Necrosis Tubu lar Aguda
DFH (bolo, mant) Dexa Furosemide. Bicarsol. Ventilador	Acidosis menos 7.2 PO2 30mmHg Hb 12mg/ dl.	Atelectasias Pulm. Múltiples C. I. V. P. C. A.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DFH(bolo)Dexa.Furo.Bicar-  
sol(mant y bolo)Dopa.Na -  
lozona.Metil-Pred.

Acidosis menos 7  
TP-TTp alarg.Plaq  
70 mil.Hb 14-8gr/dl

Aspiración de  
Meconio  
Hemorragia Pulm.  
C.I.V. P.C.A.

Reanimación.DFH.FVVO.  
Doble Antim(Blact-Amino)  
Bicarsol Gluc de Ca  
Digoxina Diacepan Naloxona  
Metil pred.

Acidosis menos 7  
Ca 7 mg/ l.Na120  
K 6.7mEq/Lt Cr 3.5  
mg/dl.Hn 10.6gr/dl  
TP/TTP Alarg.Plaq  
45mil leucos 2,300

Neumonía Focos  
Mult.  
Necrosis Tubu-  
lar Aguda.  
P.C.A.

## DESCRIPCION HISTOPATOLOGICA DE LOS PACIENTES

CASO 01.- EDEMA CEREBRAL GENERALIZADO, CIRCUNVOLUCIONES ENSANCHADAS Y SURCOS BORRADOS. POR LOS DATOS CLINICOS Y DESCRIPCION DE PATOLOGIA CORRESPONDE A ASFIXIA PARCIAL PROLONGADA (APP).

CASO 02.- EDEMA CEREBRAL PREDOMINANTE EN REGION FRONTAL Y BULBO, DEGENERACION EOSINOFILICA DE NEURONAS CORTICALES. APP.

CASO 03.- CAMBIOS DE EDEMA CEREBRAL AGUDO GENERALIZADO, CONGESTION DEL PARENQUIMIA Y PLEXOS COROIDES. APP.

CASO 04.- LAS NEURONAS DE LA CORTEZA Y ASTROCITOS PRESENTAN NUCLEOS GRANDES Y CITOPLASMA VACUOLADO Y DATOS DE DEGENERACION EOSINOFILICA. CONGESTION SEVERA DE PLEXOS COROIDES. APP.

CASO 05.- EDEMA CEREBRAL AGUDO REBLANDECIMIENTO CORTICAL FRONTAL Y PARIETAL CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA FORNTAL DRECHA. APP.

CASO 06.- DANO CORTICAL DIFUSO, NEURONAS CON DEGENERACION EOSINOFILICA, NUCLEOS GRANDES DE NEURONAS Y ASTROCITOS CON CITOPLASMA VACUOLADO, EDEMA DEL BULBO. APP.

CASO 07.- CAMBIOS DE EDEMA GENERALIZADO HEXISPERIDS Y TALLO CEREBRAL, VENAS DORSALES CON CONGESTION ACENTUADA, Y CORTEZA CON ZONAS DE REBLANDECIMIENTO DIFUSO. APP.

CASO 08.- CAMBIOS DIFUSOS EN NEURONAS CORTICALES, CITOPLASMA VACUOLADO Y DEGENERACION EOSINOFILICA. EDEMA FORNTAL Y PARIETAL. APP.

CASO 09.- DEGENERACION EOSINOFILICA DE NEURONAS CORTICALES. DANO SIMETRICO DE NUCLEOS DEL TALLO, DANO SIMETRICO EN NUCLEOS CAUDADO. ASFIXIA TOTAL AGUDA. (ATA).

CASO 10.- EDEMA CEREBRAL GENERALIZADO. LOS NUCLEOS DE NEURONAS Y ASTROCITOS DE CORTEZA E HIPOCAMPO ESTAN GRANDES Y OTROS PICNOTICOS CON CITOPLASMA VACUOLADOS Y MUESTRAN DEGENERACION EOSINOFILICA. APP.

CASO 11.- LEUCOENCEFALOPATIA PERINATAL TELEENCEFALICA. NECROSIS CORTICAL DIFUSA. EDEMA CEREBRAL DIFUSO. APP.

## ANALISIS Y DISCUSIONES

El número de pacientes analizados fué un total de 11, en el estudio que mayor número de pacientes, en los que fué realizada necropsia (11,15) en todos los pacientes el Diagnóstico principal fué E.H.I.

Todos nuestros pacientes de término, con peso promedio adecuado para neonatos de término. Hubo leve predominio del sexo masculino, sin tener ninguna explicación para este dato. Todos nuestros pacientes fallecieron durante la primera semana de vida.

La causa de la encefalopatía fué hipoxia perinatal; dados los antecedentes que tenemos de cada uno, además en la mayoría de nuestros pacientes hubo datos de sufrimiento fetal agudo.

La valoración de Apgar en 10 pacientes estuvo por debajo de 7 y la recuperación del mismo fué muy pobre, lo cual correlaciona con la información previa; que el seguimiento de la valoración del Apgar tiene valor pronóstico y habla de la severidad del episodio asfíctico (2,8). En un paciente se reportó Apgar normal, estos datos se cuestionan ya que los datos clínicos del paciente, y su evolución, no corresponden con esa valoración. No todos los pacientes tuvieron seguimiento de Apgar los 20 minutos; que son básicos para saber el estado neurológico, pero esto correspondió a que dos pacientes nacieron por parto fortuito y en otros no se consignó. 9 de nuestros pacientes nacieron por cesarea de urgencia, indicada por la presencia de sufrimiento fetal franco; estos datos indican que si se tiene control estricto de monitoreo fetal, se puede identificar un sufrimiento fetal temprano y prevenir este grave evento perinatal; el cual condiciona mayor morbilidad que mortalidad; pero la morbilidad expresada como parálisis cerebral infantil es un verdadero problema social y para la familia.

Todos nuestros pacientes desde el nacimiento estuvieron graves, con datos de sufrimiento cerebral. Los datos clínicos neurológicos fácilmente se incluyeron en la valoración de Sarnat, y al seguir estos datos clínicos, nos dabamos una idea precisa de las condiciones clínicas neurológicas de los pacientes. Tanto los datos de la clasificación de Sarnat (13) como la de Amel Tison (11) son muy similares y los dos hablan perfectamente de la severidad del daño neurológico, así como la evolución clínica de los pacientes; y dan uno de los más valiosos datos pronósticos. Ninguno de nuestros pacientes contó con EEG, el cual hubiera sido de mucha importancia para completar la valoración clínica.

Los signos clínicos de mayor importancia, al igual que en la serie de Brown (4), fueron el tono y la presencia de reflejos tendinosos. Además de nuestro estudio los reflejos fotomotor fueron de especial importancia ya que todos los pacientes presentaron alteraciones de los mismos, y la midriasis estuvo presente en casi todos los pacientes de encefalopatía severa, y era uno de los datos principales de daño cerebral irreversible.

La presencia de crisis convulsivas en nuestro estudio; todas fueron tónico-clónicas generalizadas y de aparición de menos de 48 horas, lo cual habla de daño cerebral difuso; además la aparición de crisis convulsivas, precedió en todos los casos, el inicio de

deterioro neurológico severo y muerte de los neonatos; por lo que correlaciona con los datos obtenidos en la literatura; que la aparición de las crisis convulsivas son de gran importancia pronóstica(4,14,21,22).

El tratamiento recibido por los pacientes estuvo acorde con la patología que presentaban. La gran mayoría de los pacientes recibió fenobarbital y DFH, los cuales reducen el metabolismo cerebral, disminuyen la entrada de calcio masiva y la liberación de iones superóxido, en este caso no tuvieron el efecto deseado, probablemente por la severidad de la asfixia, o por no haber sido ministrados a tiempo o en dosis adecuada(estos datos no pudieron ser consignados). Además la evolución en varios de nuestros pacientes sumamente aguda y no hubo tiempo de realizar intervención terapéutica adecuada.

Dentro de los datos de laboratorio encontrados en los pacientes, es importante señalar la acidosis que se presentó en todos, y como sabemos es uno de los mecanismos implicados en la pérdida de la autorregulación de los vasos cerebrales, por lo tanto este es uno de los factores que empeoran la evolución de los pacientes asfixiados.

Encontramos alteración de los tiempos de coagulación y en algunos pacientes se determinó el diagnóstico de C.I.D. por lo que estar atentos a este evento en los pacientes asfixiados, ya que la liberación de productos tromboplásticos durante la hipoxia puede condicionar C.I.D.

En pocos pacientes se determinaron los electrolitos y los azoados, pero en aquellos que fueron medidos se encontraron alteraciones de gran interés, ya que hubo hiponatremia y aumento de creatinina, estos datos no deben faltar en los pacientes asfixiados, ya que el involucro renal con la hipoxia se presenta frecuentemente, como corroboramos en nuestro estudio, además la hiponatremia nos puede dar la pauta a investigar la presencia de otras alteraciones electrolíticas secundarias a la asfixia como el Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH).

Las patologías agregadas, varias fueron secundarias a hipoxia como la Necrosis tubular, Isquemia intestinal y daño miocárdico, estas lesiones no se encontraron en todos los pacientes, probablemente por que la evolución en unos pacientes fue fulminante.

La asociación de cardiopatía congénita se encontró en casi la mitad de los pacientes, por lo que habrá que tener en cuenta estas alteraciones en el pronóstico de los pacientes asfixiados.

Diez de nuestros pacientes quedaron incluidos en Asfixia Parcial Prolongada(APP), datos que correlaciona perfectamente con los estudios de Brann y Myers en monos(2,25,40) en los que también fue la causa predominante y la que más se asemeja a la de los hallazgos encontrados en humanos.

Solo encontramos en la descripción histológica datos de hipoxia aguda(degeneración eosinofílica, edema cerebral, degeneración neuronal) lo cual corrobora que los pacientes fallecieron por esta causa y de manera principal. Solo uno de los pacientes tuvo datos de hipoxia repetida y fue el que tuvo leucoencefalopatía perinatal Telencefálica, la cual es una lesión que antecede a las encontradas en los pacientes que sobreviven a

la asfixia y mueren por otra causa, pero este paciente tambien antecedentes y datos de asfixia severa.

Los datos encontrados en la descripción anatomopatológica, habla que una de las lesiones predominantes en estos pacientes fue el edema cerebral por lo que el tratamiento, debiera estar encaminado a disminuir el edema y de esta manera reducir el riesgo de hipertensión intracraneana y herniación del uncus y tallo. Para esto se debe de monitorizar en todos los pacientes, tanto la presión intracraneana, como la presión de perfusión cerebral. Además se debiera prevenir el aumento del metabolismo cerebral, así como la liberación de sustancias endógenas, que son citotóxicas; el fenobarbital y el difenilhidantoinato, han demostrado acción al respecto, pero esta es limitada. Existe al momento investigación sobre otros farmacos pero estos están en fase de experimentación y aun no hay datos concluyentes.

Nuestro trabajo adolece de precisión, pero tuvimos que adecuarnos a los datos consignados en el expediente. Hubo datos muy importantes los cuales debieron tener un seguimiento mas detallado, como es el Apgar, los datos perinatales y exámenes de laboratorio, pero se trata de un trabajo de revisión donde no se pueden controlar las variables.

Este trabajo es el primero de su genero en este país sobre la patología por lo que debe ser mejorado y completado con estudios posteriores bien controlados.



## C O N C L U S I O N E S

1) LOS PACIENTES QUE FALLECEN POR E.H.I. SECUNDARIA ASFIXIA PERINATAL; TODOS PRESENTAN DATOS CLINICOS DE ESTADIO II Y III DE SARNAT.

2) TODOS LOS PACIENTES FALLECIERON CON DATOS CLINICOS CORRESPONDIENTES AL ESTADIO III DE SARNAT.

3) LA CLASIFICACION DE SARNAT Y DE A. TISSON DE IGUAL VALOR PARA SABER LA SEVERIDAD Y PRONOSTICO DE UN PACIENTE ASFIXIADO.

4) LA PRESENCIA DE CRISIS CONVULSIVAS Y SU APARICION TEMPRANA SON DE GRAN IMPORTANCIA PRONOSTICA EN LOS PACIENTES CON E.H.I.

5) LAS CAUSAS DE ASFIXIA, EVOLUCION Y DATOS NEUROPATHOLOGICOS EN LA MAYORIA DE LOS PACIENTES CORRESPONDE A ASFIXIA PARCIAL PROLONGADA

6) EL EDEMA CEREBRAL ES LESION PREDOMINANTE EN NEONATOS DE TERMINO QUE MUEREN COMO CONSECUENCIA DE E.H.I. POR LO QUE SU PREVENCION Y TRATAMIENTO SON DETERMINANTES EN EL PRONOSTICO DE LOS PACIENTES CON ASFIXIA.

7) EL DISMINUIR EL METABOLISMO CEREBRAL Y PREVENIR LA LIBERACION DE FACTORES BIOQUIMICOS CITOTOXICOS SON METAS DE VITAL IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO DE ESTOS PACIENTES.

## BIBLIOGRAFIA UTILIZADA

- 1) Volpe J. Neurology of the Newborn. Philadelphia, Saunders (ed) 1987.
- 2) Bran Aw. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (asphyxia). Pediatr. Clin North Am 1986;33:451-64.
- 3) Clifford SH, The effects of asphyxia in newborn infant. J Pediatr 1941;18:567-78.
- 4) Brown JK, Purvis R, Forfar J. Neurological aspect of perinatal alphyxia. Dev Med Child Neurol 1974;16:567-79.
- 5) MacDonald H, Mulligan J Allen A Neonatal asphyxia: I. mortality in 38,405 consecutive deliveries. J Pediatr 1980;96:898-903.
- 6) Mulligan J, Painter M Odonogue P. Neonatal asphyxia : 11. Neonatal mortality and long term secuelae. J Pediatr 1980;96:898-904/7.
- 7) Finer N. Robertson C, Richards R. Hypoxic-Ischemic encephalopathy in term neonates: Perinatal factors and outcome. J Pediatr 1981;98:112-18.
- 8) Karin B, Nelson N, Jonas H. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics 1981;68:36-43.
- 9) Woods J. Asfixia Neonatal: Fisiopatolog y adaptacion fetal. Clin Perinatol 1979;6:479-79.
- 10) Adsett D, Fitz C, Hill A Hypoxic-Ischemic cerebral injury in the term newborn. Dev Med Child Neurol 1983;24:155-58.
- 11) Tison A, Ellison P, Brith asphyxia in fullterm newborn assesment and outcome. Day Med Child Neurol 1986;28:671-82.
- 12) Lou H. Perinatal cerebral ischaemia and developmental neurologic disorders. Acta Pediatr Scand, Suppl 1983;311:28-31.
- 13) Sarnat H, Sarnat M. Neonatal encephalopathy following

fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976;33:696-705.

14) Finichel G. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. Arch Neurol 1983;40:261-66.

15) De Souza S, Richar B. Neurological sequelae in newborn babies after perinatal asphyxia. Arch Dis Child 1978;53:564-69

16) Saxon W, Saxon S, Rawson J. The multisystem involvement of asphyxiated newborn. Pediatr Res 1976;10:432

17) Sykes G, Johnson P. Do Apgar score indicate asphyxia?. Lancet 1982;1:684

18) Crawford J. Apgar score and neonatal asphyxia. Lancet 1982;1:684

19) Finer N, Robertson C, Petersen C. Factor affecting outcome in hypoxic-ischemic in term infant. Am J Dis Child. 1983;137:21-25

20) Nelson K, Ellenberg J. Neonatal signs as predictor of cerebral palsy. Pediatrics 1979;64:225-28

21) Beard R, Rivera K. Fetal asphyxia in labour. Lancet 1979;24:117-19

22) Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemia encephalopathy outcome 3.5 years after. Dev Med Child Neurol 1985;27:433-40

23) Raichle M. The pathophysiology of brain ischemia. Ann Neurol 1983;13:2-9

24) Goldstein G. Pathogenesis of brain edema and hemorrhage: Role of the brain capillary. Pediatrics 1979;64:357-59

25) Ment L, Duncan Ch, Steward B. Perinatal cerebral insults: Hemorrhage and ischemia. Pediatr Neurosci 1986;12:168-74

26) Monchalova L, Khodov P, Zhucova. Cerebral circulation control in healthy fullterm neonates. Acta Pediatr Scand, Suppl 1983;311:20-22

27) Zancaran K, Peters P, Finer N. Estimated cerebral blood flow in term infant with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Res 1981;15:1415-18

28) Ames A, Wright L. Cerebral ischemia. Am J Pathol 1968;52:437-40

29) Carter P, Yamagata S, Brepamer B. Time limits of reversible cortical ischemia. Neurosurgery 1983;12:620-23

- 30) Adamsons K, Myers R, Late decelerations and brain tolerance of the fetal monkey to intrapartum asphyxia. Am J Obstet Gynecol 1977;119:893-900
- 31) Lou H, Lassen N, Impaired autoregulation of cerebral blood flow: A risk factor in the neonate. J Pediatr 1979;95:606-9
- 32) Duffy T, Cavasuti M. Local cerebral glucose metabolism in the newborn dogs. Ann Neurol 1982;11:232-46
- 33) Lou H, Skov, Pedersen. Low cerebral blood flow. J Pediatr 1979;95:118-21
- 34) Rice JB, Vanucci RC. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. Ann Neurol 1981;9:131-41
- 35) Eshman R, Leonard J. Periventricular leukomalacia: A one year autopsy study. Arch Neurol 1980;37:231-35
- 36) Siesjo B. Cerebral circulation and metabolism. J Neurosurch 1984;60:883-91
- 37) Sien T, Chen M, Chung H. Tromboxane, prostacyclin and leucotrienes in cerebral ischemia. Neurology 1986;36:466-70
- 38) Rothman S, Olney J. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemia brain damage. Ann Neurol 1986;19:105-8
- 39) Wolfe L. The role of prostaglandins in the central nervous systems. Am Rev Physiol 1979;41:679-84
- 40) Brann a, Myers R. Central nervous system findings in the newborn monkey following severe in utero partial asphyxia. Neurology 1975;25:327-28
- 41) Pryce-Davies J, Berad R. A necropsy study of brain swelling in the newborn with special reference to cerebral hernation. J Pathol 1972;109:51-60
- 42) Myers R. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. Am J Obstet Gynecol 1972;112:246-52.