



ARTÍCULO ESPECIAL

Fallo multiorgánico neonatal tras asfixia perinatal



Isabel Iribarren, Enrique Hilario, Antonia Álvarez y Daniel Alonso-Alconada*

Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia, España

Recibido el 10 de mayo de 2022; aceptado el 5 de agosto de 2022
 Disponible en Internet el 9 de septiembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Asfixia;
 Neonato;
 Fallo multiorgánico;
 Riñón;
 Hígado;
 Tracto
 gastrointestinal;
 Corazón

Resumen La asfixia perinatal es un acontecimiento con efectos de gran alcance, pudiendo conducir no solo al desarrollo de encefalopatía neonatal, sino también a un fallo multiorgánico (FMO). Esta afectación posiblemente se deba a la redistribución del flujo sanguíneo, mediante el cual se conserva la irrigación de órganos vitales como el corazón, el cerebro y las glándulas suprarrenales, a expensas de su disminución en otros órganos.

El objetivo del presente trabajo fue conocer la incidencia y la etiopatogenia de los órganos más frecuentemente afectados en el FMO neonatal tras la asfixia perinatal.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos Pubmed, Scopus y The Cochrane Library empleando los términos MeSH (*ischemia AND hypoxia AND multiorgan dysfunction AND neonat**), (*asphyxia AND multiorgan dysfunction AND neonat**) y (*liver / kidney / digestive OR gastrointestinal / heart injury AND ischemia AND hypoxia AND neonat**). Se incluyeron trabajos clínicos y preclínicos posteriores al año 2000 y se excluyeron series de casos, cartas al director, cohortes sin grupo comparador y abstracts.

En el presente trabajo describimos que el fallo multiorgánico asociado a la asfixia perinatal es un fenómeno frecuente y relevante en la morbilidad del neonato, pudiendo llegar a producir no solo alteraciones en riñón, hígado y tracto gastrointestinal, sino también miocardiopatía si el fenómeno se prolonga o es de elevada gravedad.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Asphyxia;
 Neonate;
 Multiple organ

Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia

Abstract Perinatal asphyxia is an event with far-reaching consequences that can lead not only to the development of neonatal encephalopathy, but also to multiple organ failure (MOF). This ailment may result from the redistribution of blood flow, which would preserve the perfusion of vital organs such as the heart, brain and adrenal glands at the expense of other organs.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.alonsoa@ehu.eus (D. Alonso-Alconada).

failure;
Kidney;
Liver;
Gastrointestinal
tract;
Heart

The objective of the study was to determine the incidence and aetiopathogenesis of failure in the organs most frequently involved in neonatal MOF following perinatal asphyxia.

We conducted a systematic literature search in the PubMed, Scopus and Cochrane Library databases using the MeSH terms (ischemia AND hypoxia AND multiorgan dysfunction AND neonat*), (asphyxia AND multiorgan dysfunction AND neonat*) and (liver/kidney/digestive OR gastrointestinal/heart injury AND ischemia AND hypoxia AND neonat*). We selected clinical and preclinical studies published after 2000 and excluded case series, letters to the editor, cohort studies without comparison groups and abstracts.

In this study, we found that MOF associated with perinatal asphyxia is a frequent phenomenon with a relevant impact on neonatal morbidity and mortality, as it can cause changes not only in the kidney, liver and gastrointestinal tract, but also cardiomyopathy if the ailment is protracted or severe.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La asfisia perinatal sigue teniendo una incidencia relativamente elevada (1-6%) en los recién nacidos (RN) vivos¹. Se entiende por tal el proceso en el que se produce hipoxia progresiva, hipercapnia y acidosis², tratándose de una privación de oxígeno transitoria pero potencialmente lesiva. La consecuencia principal y de mayor severidad es el desarrollo de encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI), que con una incidencia de 2,5 por cada 1000 nacidos vivos³, se trata de una condición patológica grave con elevada morbimortalidad⁴.

Durante la asfisia, para poder preservar la perfusión sanguínea y la correcta oxigenación del cerebro, corazón y suprarrenales, la redistribución del gasto cardíaco a expensas de disminuir la irrigación de otros órganos puede producir la consiguiente lesión secundaria de estos últimos^{2,5,6}. Es una de las causas principales que se contemplan en el fallo multiorgánico (FMO) derivado de la interrupción del flujo placentario^{2,5}. Si la reducción del flujo sanguíneo se prolonga en el tiempo, la vasoconstricción local puede causar daño celular y una función tisular insuficiente, derivando en disfunción posnatal^{5,6}. Shah et al.⁶ mostraron que todos los lactantes que presentaban EHI secundaria a asfisia grave manifestaron evidencias de disfunción de al menos un órgano o sistema, además del sistema nervioso central. Así, la asfisia perinatal y el FMO posterior podrían implicar un elevado riesgo de desarrollar morbilidades graves de por vida que deben ser consideradas⁷.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de artículos con la ayuda del motor de búsqueda PubMed, que permite el acceso a diferentes bases de datos bibliográficas recopiladas por la National Center for Biotechnology Information en la National Library of Medicine, así como en Scopus y The Cochrane Library. Se incluyeron trabajos clínicos y preclínicos posteriores al año 2000 y se excluyeron series de casos,

cartas al director, cohortes sin grupo comparador y resúmenes/abstracts.

En una primera búsqueda se incluyeron los términos *asphyxia* [MeSH Terms] AND *multiorgan dysfunction* AND *neonat**. A continuación, se leyeron los resúmenes para comprobar si trataban específicamente del fallo multiorgánico tras asfisia perinatal, si podían incluir datos relevantes o si, por el contrario, no procedía incluirlos en el trabajo. Se seleccionaron 11 trabajos.

Pese a que los artículos escogidos aportaron una visión general para comenzar a desarrollar el trabajo, no proporcionaban suficientes datos de cada órgano en particular, por lo que se decidió realizar nuevas búsquedas para cada órgano de interés. Así, los órganos escogidos fueron: hígado, riñón, tracto gastrointestinal y corazón. Esta selección se realizó teniendo en cuenta la frecuencia con que se afectaban cada uno de ellos tras la asfisia perinatal y su posible trascendencia en la morbimortalidad neonatal. No se incluyeron datos sobre alteraciones del sistema nervioso central, ya que la lesión cerebral, aunque de suma importancia, es bien conocida y la finalidad de este trabajo fue mostrar la afectación de otros órganos distintos al cerebro tras la asfisia.

Los términos incluidos en la segunda búsqueda de información sobre los diferentes órganos fueron *liver* [MeSH Terms] / *kidney* [MeSH Terms] / *digestive* OR *gastrointestinal* / *heart* [MeSH Terms] *injury* [MeSH Terms] AND *ischemia* [MeSH Terms] AND *hypoxia* [MeSH Terms] AND *neonat**, acotando nuevamente los años de publicación de los artículos entre 2000 y 2021. El proceso de selección de las publicaciones obtenidas fue similar al explicado anteriormente, procediendo a la lectura de los resúmenes y, en el caso de tratar concretamente sobre fallo multiorgánico tras asfisia perinatal y/o presentar datos relevantes para la revisión (incidencia, etiología, correlaciones y/o biomarcadores), se evaluaron los artículos completos. Tras la exclusión de los trabajos repetidos ya incluidos procedentes de la primera búsqueda y de los que no guardaban relación con el tema a desarrollar, junto con la incorporación de trabajos mediante fuentes externas, se obtuvieron finalmente un total de 42

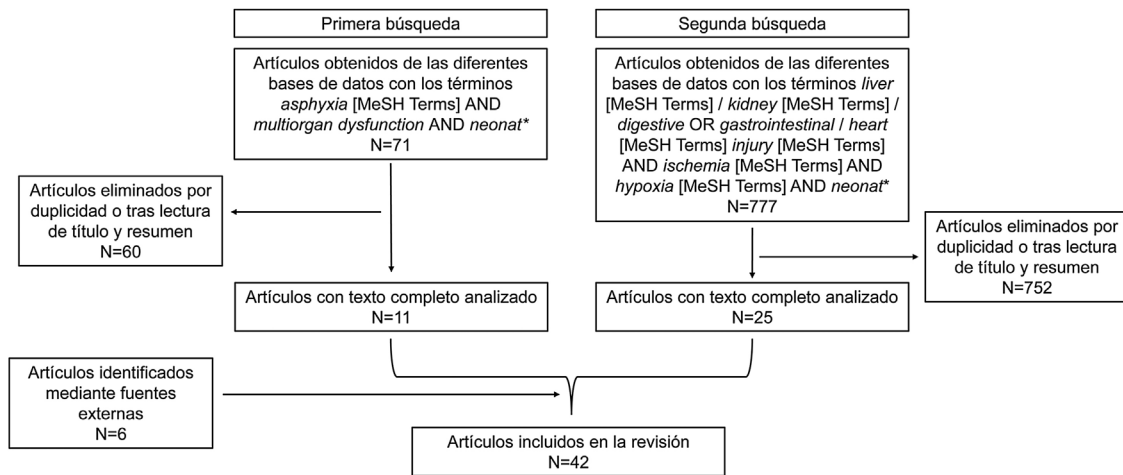


Figura 1 Diagrama de flujo de selección de la bibliografía revisada.

publicaciones para su inclusión en la revisión (fig. 1). Todo el proceso de búsqueda y revisión fue realizado por duplicado. Las discordancias de criterio entre los autores se resolvieron por consenso.

Fallo multiorgánico tras asfisia perinatal

A continuación, se describen los datos encontrados sobre los órganos más frecuentemente afectados tras la asfisia perinatal.

Riñón

Incidencia

La incidencia de lesión renal entre los RN a término asfisiados es significativa (50-72%), habiéndose asociado a un mayor riesgo de mortalidad. Es importante considerar que no existen unos criterios concretos que determinen su presencia. Para ello se suele tener en cuenta la elevación de urea y creatinina acompañada de una reducción de la diuresis⁸; aunque debemos recordar que la creatinina no suele elevarse hasta que no se ha perdido un 25-50% de la función renal y que el fracaso renal no siempre va acompañado de oliguria^{5,8}.

Lesión renal y su etiología

A pesar de la significativa incidencia de lesión renal, pocos estudios han estimado los cambios que sufre el riñón. La elevada resistencia vascular renal intraútero, la alta actividad de la renina plasmática y la baja tasa de filtrado glomerular, entre otros factores, hacen a este órgano especialmente sensible a la hipoperfusión. La principal lesión renal es la necrosis tubular aguda y, en casos más extremos, la necrosis cortical renal difusa⁸. La hipoperfusión mantenida no solo disminuirá el filtrado glomerular, sino que puede lesionar aquellas células con mayor consumo energético (las células tubulares) originando necrosis del túbulo proximal y de la porción ascendente del asa de Henle. Además, la infiltración de neutrófilos circulantes en el tejido renal isquémico y la liberación de productos citotóxicos pueden favorecer la

lesión, no solo de las células endoteliales, sino de todo el tejido renal⁹.

Du et al.¹⁰, en un estudio *in vitro* con células del túbulo renal proximal de humanos sometidas a hipoxia seguida de reoxigenación, describieron un menor número de células viables y mayor actividad de lactato deshidrogenasa. Pudieron concluir que la integridad de la membrana se ve lesionada por episodios hipóxicos y que las células tubulares pueden dañarse de forma irreversible. En un modelo experimental de cerdo neonatal, Satas et al.¹¹ observaron la presencia de infarto renal secundario a hipoxia-isquemia.

Basados en la guía KDIGO¹², el estudio AWAKEN definió la lesión renal aguda en neonatos como el aumento de la creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) o $\geq 50\%$ del valor más bajo anterior, y/o si la diuresis fue < 1 ml/kg/h en los días posnatales 2 a 7¹³. En este estudio, el límite de creatinina sérica para el estado 3 se estableció en $2,5$ mg/dl ($221 \mu\text{mol/l}$), en lugar de los $4,0$ mg/dl ($353,6 \mu\text{mol/l}$) que se usan en adultos^{12,13}. Así mismo, se han desarrollado herramientas predictivas como la «renal angina index», que trata de identificar a los niños en riesgo de lesión renal aguda que perdure 72 h, más allá de la lesión funcional. Los signos clínicos de lesión se basan en cambios en el aclaramiento de creatinina estimado o el porcentaje de sobrecarga de líquidos¹⁴. Más recientemente, el puntaje neonatal STARZ sirve para determinar de forma rápida y cuantitativa el riesgo de lesión renal aguda en los RN ingresados en la UCIN, incluyendo variables como la edad de ingreso, edad gestacional, sepsis, enfermedad cardíaca importante, diuresis, creatinina sérica y uso de fármacos nefrotóxicos, de furosemida o de inotropos¹⁵.

En RN con encefalopatía neonatal tratados con hipotermia terapéutica, se describe una gran variabilidad en la función renal y la lesión. Algunos autores señalan que el estudio de los valores de creatinina sérica sobre la edad posnatal puede proporcionar información relevante para el tratamiento de estos neonatos¹⁶. Otros trabajos han tratado de evaluar el rendimiento predictivo de diversos biomarcadores de orina para la lesión renal aguda: pese a que la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, la molécula de daño renal-1 y la interleucina-18 mostraron niveles elevados en RN con encefalopatía hipóxico-isquémica que

recibieron hipotermia terapéutica y desarrollaron lesión renal aguda, su amplia variabilidad y unos niveles de corte poco definidos hacen que su utilidad clínica no esté clara¹⁷.

Alteración electrolítica

Secundariamente a la lesión renal aguda oligúrica, el neonato asfíctico corre riesgo de presentar hiponatremia debido a la retención de agua y disminución de reabsorción de sodio a nivel tubular⁸. Además, puede aparecer un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, contribuyendo a desarrollar hiponatremia, aumento de peso considerable, disminución de la osmolaridad sérica, oliguria y/o aumento de la osmolaridad úrica^{2,8}.

En estos RN en los que existe un riesgo aumentado de presentar hiperpotasemia por el fallo renal, es importante tener en cuenta el aumento de excitabilidad al nivel del miocardio⁸. Esta alteración cardíaca puede verse agravada por la hipocalcemia². La concentración de magnesio también puede verse alterada bien al alza o bien a la baja⁸, habiéndose determinado niveles bajos en la fase poliúrica de la necrosis tubular².

Hígado

La lesión hepática parece estar más relacionada con la hipoperfusión secundaria a la redistribución cardiovascular que a la propia hipoxia⁵, puesto que la disminución del flujo sanguíneo al parénquima hepático, en especial al lóbulo derecho¹⁸, puede producir hepatitis hipóxica¹⁹.

Incidencia

Se ha relacionado la asfixia perinatal y la lesión hepática, aunque con una incidencia muy variable (22-80%) (tabla 1). Hankins et al.²⁰ refieren la incidencia más elevada (80%), aunque este valor pudiera estar relacionado con la gravedad de los pacientes incluidos en el estudio, ya que era necesario que presentaran una EHI tras el episodio asfíctico. En un trabajo posterior²¹, cerca del 50% de los RN no presentaban EHI. Bien es cierto que en ambos trabajos los criterios de daño hepático parecen ser menos estrictos que los de otros estudios como el de Tarcán et al.²², en los que la alanina aminotransferasa debe tener valores superiores a 100 U/L, o el de Barnett et al.²³, en el que esta proteína o la aspartato aminotransferasa deben tener un valor máximo de 200 U/L a las 48 h. Quizás por ello, estos trabajos presenten una incidencia del 39% y del 22%, respectivamente. Además, este último trabajo incluía a neonatos que habían fallecido por asfixia perinatal, lo que nos orienta sobre la intensidad del evento de asfixia de los RN de su muestra.

Esta variabilidad en la incidencia podría explicarse no solo por las diferencias en la definición de la disfunción hepática, sino por los criterios de selección de la muestra de cada estudio. Cabe destacar que también puede existir un infradiagnóstico de lesión hepática al usar biomarcadores hepáticos para su determinación, ya que, aunque existe una correlación entre los niveles de transaminasas hepáticas y el daño hepático²¹, unos niveles normales de estas o de lactato deshidrogenasa no lo descartan.

Correlación histológica de la lesión hepática

En un estudio en 19 lechones, los hallazgos observados por Karlsson et al.²⁴ incluyeron focos de necrosis en 5 animales, infarto en 6, infiltrado neutrofílico en 6, trombos en las venas portales intrahepáticas en 3 y hematoma subcapsular en uno. Ikeda et al.¹⁸ han referido la presencia de eosinofilia citoplasmática y colestasis canalicular en una de las muestras de corderos asfixiados y presencia de cambios grasos en muestras de tejido que había sufrido asfixia leve. Dos corderos fetales con daño cerebral grave mostraron cambios grasos y congestión, así como presencia de un infiltrado de células inflamatorias y necrosis centrolobulillar.

Barnett et al.²³ en autopsias de niños que habían fallecido por EHI postasfíctica, encontraron congestión en 22, cambios grasos en 13, hemorragia en 4, necrosis centrolobulillar en 7 y otras lesiones necróticas-isquémicas en 2.

Aunque se refiere una rara evolución hacia una insuficiencia hepática completa²¹, también se describe que la afectación hepática se asocia a una elevada mortalidad²².

Alteraciones en la coagulación

En lactantes que han sufrido asfixia perinatal el tiempo de protrombina e índice internacional normalizado se encuentran significativamente elevados^{19,21}, pudiendo existir riesgo de hemorragia si otros parámetros se encuentran también alterados, como el recuento bajo de plaquetas o la disminución de fibrinógeno⁵.

En el hígado se sintetizan gran parte de las proteínas involucradas en la coagulación sanguínea, pero el proceso por el que la hipoxia provoca hemorragia no está bien definido. Es por ello que, al existir un deterioro de la capacidad de este órgano, se esperaría encontrar coagulopatías¹¹. No obstante, Chadd et al.²⁵ realizaron un estudio de casos y controles con 47 RN a término, mediante el cual establecieron que los neonatos que habían sufrido hipoxia presentaban un estado de coagulación alterado en comparación con el grupo control, y que el origen de este parece ser una coagulopatía por consumo: esto es, una coagulación intravascular diseminada. Similares resultados fueron descritos por Chesells y Wigglesworth²⁶ en 9 lactantes que sufrieron hipoxia grave, por lo que el daño hepático directo tomaría un papel secundario.

Tracto gastrointestinal

Incidencia

La asfixia perinatal puede originar una disminución en la perfusión del tracto gastrointestinal, con presencia de vómitos, diarrea, hemorragia gastrointestinal e incluso enterocolitis necrotizante (ECN)⁴. Su incidencia se sitúa en el 29%²⁷.

El intestino es uno de los órganos más sensibles a la isquemia²⁷, al presentar territorios situados entre dos arterias principales (arterias mesentéricas), lugares propensos a sufrir lesiones secundarias a asfixia perinatal⁵. Además, el daño tisular no solo viene dado por la isquemia, sino también por la reperfusión²⁷.

Junto con un sistema de regulación de la resistencia vascular poco desarrollado, el intestino inmaduro presenta gran demanda metabólica. El problema surge en los episodios de estrés cardiovascular, donde los bebés no son capaces de aumentar el flujo sanguíneo intestinal, anulándose así la

Tabla 1 Variabilidad de la incidencia de la lesión hepática en función del estudio realizado. Se presenta la referencia de cada artículo, el tipo de estudio, la incidencia, los principales criterios de inclusión de la muestra, así como los biomarcadores y criterios de daño hepático empleados por cada estudio. ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina, LDH: lactato deshidrogenasa, PT: tiempo de protrombina, INR: índice internacional normalizado, GGT: gamma-glutamil transferasa

Referencia Tipo estudio	Incidencia	Muestra	Biomarcadores	Criterios de daño hepático
Choudhary et al., 2015 Estudio de casos (n = 70) y controles (n = 30) prospectivo en RN	42,85%	14,28% HIE etapa I, 25,73% HIE etapa II, 11,42% HIE etapa III, 48,57% normales	ALT, AST, FA, LDH, proteínas totales, albúmina sérica, TP, INR	ALP 50 U/L, AST > 140 U/L, FA > 420 U/L, LDH > 580 U/L, proteínas totales < 4,5 g/dl, albúmina sérica < 2,5 g/dl, TP > 20 segundos y/o INR > 1,2
Karlsson et al., 2009 Modelo preclínico en cerdos (n = 19)	63,16%	Episodio de isquemia-hipoxia global de 45 min seguido de 72 h de supervivencia	4 secciones histológicas de áreas hepáticas estandarizadas	Daño objetivado en el corte histológico
Tarcan et al., 2007 Estudio de cohortes retrospectivo en RN (n = 56)	39%	Neonatos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de asfixia perinatal	ALT	ALT elevada el doble del valor normal (>100 U/L aprox.)
Karlsson et al., 2006 Estudio de casos (n = 26) y controles (n = 56) en RN	46%	Neonatos a término asfixiados con Apgar menor de 7 a los 5 min	AST, ALT, LDH, GGT, albúmina, bilirrubina total y conjugada, actividad de la colinesterasa, INR, recuento de células sanguíneas	Elevación de AST o ALT superior al valor medio del grupo control más 2 desviaciones estándar, con el valor máximo observado más tarde de las 24 h después del nacimiento, y un posterior descenso a valores casi normales a los 10 días
Barnett et al., 1997 Estudio de cohortes retrospectivo en RN (n = 58)	22%	Fallecidos tras asfixia perinatal	ALT, AST	ALT o AST con valor máximo a las 48 h de 200 U/L
Hankins et al., 2002 Estudio de cohortes prospectivo (n = 46)	80%	Imprescindible que el RN presentara encefalopatía tras asfixia	AST, ALT, LDH	AST o ALT o LDH con valor 1,5 veces superior al grupo control

capacidad del neonato para aumentar el consumo de oxígeno. Se produce entonces una autorregulación defectuosa de la presión de flujo en respuesta a la hipotensión, desembocando en hipoxia tisular²⁸. Así, entre las morbilidades presentes en asfixia perinatal destacan las complicaciones gastrointestinales, siendo estas lesiones intestinales similares a la ECN²⁹.

Enterocolitis necrotizante

La ECN es una afectación intestinal adquirida potencialmente devastadora en los lactantes prematuros. Su incidencia en RN con muy bajo peso al nacer es del 7%, asociándose a una mortalidad (15-30%) y morbilidad

significativas²⁹⁻³². Esta patología se caracteriza por presentar inflamación e isquemia intestinal con alteraciones en la microcirculación intestinal^{33,34}.

Etiopatogenia. La etiología de la ECN no está claramente definida, aunque parece que los principales factores de riesgo son la alimentación, la colonización por patógenos y la hipoxia sistémica, entre otros, produciéndose una intensa respuesta inflamatoria que afecta al epitelio inmaduro del neonato^{28,35}. La alimentación puede aumentar la demanda de oxígeno más allá de su suministro en el intestino neonatal, lo que conduce a una hipoxia relativa. Se han detectado casos de ECN asociados a eventos isquémicos, hecho que, junto con una mayor frecuencia de esta patología en zonas intestinales más sensibles a la isquemia por encontrarse

entre las arterias mesentéricas inferior y superior (tales como el íleon distal y el colon proximal), induce a pensar que se trata de un trastorno en el sistema circulatorio^{28,35}.

Mediante el empleo de modelos en ratas, Balyemez et al.³⁰ concluyeron que las lesiones microscópicas observadas eran prácticamente las mismas que las descritas en la ECN neonatal: destrucción severa de las vellosidades y criptas de la mucosa intestinal.

Corazón

Cuando la interrupción del flujo sanguíneo placentario es severa o prolongada, y los mecanismos compensatorios terminan fallando, la disminución del gasto cardíaco y la caída de la presión arterial media desembocan en una reducción de la irrigación cerebral y de los órganos sistémicos, elevando así la probabilidad de lesión isquémica^{2,33,36}.

Aslam y Molloy³⁴ incluyeron al corazón entre los órganos más frecuentemente afectados por la asfixia perinatal, quizás debido a la inmadurez del tejido muscular del neonato, que llevaría a una respuesta inadecuada ante el periodo asfíctico. Además, la disfunción cardíaca complica aún más el estado circulatorio³³.

Incidencia

La disfunción cardiovascular en neonatos se tiene en consideración cada vez más como resultado del daño hipóxico-isquémico del miocardio, ocurriendo hasta en un tercio de estos lactantes y pudiendo contribuir a aumentar la mortalidad y morbilidad del RN^{7,37}. Hankins et al.²⁰ llevaron a cabo un estudio de cohortes de asfixia aguda perinatal y posterior encefalopatía en el que el 78% de los casos presentaron lesión cardíaca, entendiéndose esta como la necesidad de fármacos tras las 2 primeras horas de vida y/o la elevación de la creatinina quinasa-MB. Por su parte, Shah et al.⁶ objetivaron una incidencia del 62%, frente al 29% que fue la establecida por Martín-Ancel et al.²⁷

Marcadores de daño cardíaco

Cuando el corazón se ve afectado por el evento asfíctico puede sufrir una isquemia miocárdica transitoria, denominada miocardiopatía hipóxica. Con el objetivo de detectar con qué frecuencia se presenta esta afección en neonatos cardiovascularmente sintomáticos, se realizó un estudio de cohortes, determinándose la incidencia en el 70% de los RN que sufrieron asfixia perinatal³⁸.

Uno de los marcadores utilizados para la determinación de lesión cardíaca es la creatinina quinasa-MB^{14,37,39}. Sin embargo, otros autores consideran esta proteína como un biomarcador con poca especificidad cardíaca en neonatos, debido a que las enzimas disminuyen de forma considerable tras 24h del evento de asfixia³⁸. Es por esto que valores normales de este isoenzima no excluyen de forma fiable el daño miocárdico²⁷. Otros marcadores que han mostrado sensibilidad son la troponina-T, la troponina-I y el péptido natriurético^{39,40}.

Junto a los marcadores mencionados y a otras pruebas diagnósticas como el electrocardiograma y la radiografía de tórax, es posible realizar una detección temprana del daño miocárdico. Esto es de suma importancia, ya que se ha

demostrado que la isquemia miocárdica transitoria secundaria a asfixia perinatal parece ser más frecuente de lo esperado³⁸. Un diagnóstico precoz de lesión miocárdica nos ayudará por tanto a plantear un tratamiento dirigido, mejorando así el pronóstico del neonato^{38,40}.

Función cardíaca

Barberi et al.³⁷ demostraron a través de un estudio observacional en RN con asfixia grave que, además de un incremento de las enzimas cardíacas y cambios electrocardiográficos isquémicos relevantes, los pacientes también presentaron función ventricular deprimida.

Hochwald et al.⁴¹ compararon el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo de RN con EHI con RN sanos observando una disminución del 42,34% en el primer grupo. Gurgul et al.³⁶ comprobaron en ratas neonatales que la fuerza contráctil se veía afectada únicamente en las cavidades ventriculares.

Alteraciones mitocondriales

La incidencia del daño miocárdico determinado histológicamente tras la asfixia perinatal parece ser mayor que la esperada en términos clínicos. Gurgul et al.³⁶ estudiaron las células cardíacas mediante microscopía electrónica, observando alteraciones degenerativas en algunas células miocárdicas que presentaban adelgazamiento y rotura de algunas miofibrillas, así como cambios mitocondriales degenerativos. Yang et al.⁴² comprobaron que estas alteraciones mitocondriales se veían reflejadas en su función, concluyendo que se producía una afectación de la cadena respiratoria mitocondrial en la célula miocárdica, probablemente causada por una sobrecarga intracelular de calcio.

Conclusiones

La asfixia es un fenómeno con una prevalencia trascendente. Una de las afectaciones secundarias más frecuentes a este evento es el FMO, siendo el fenómeno de redistribución cardiovascular su principal causa. Periodos de asfixia perinatal prolongados y/o graves pueden llegar a producir miocardiopatía.

Existen dificultades para determinar un rango de incidencia estrecho de la afectación de cada órgano en el contexto de FMO en asfixia perinatal. Es por ello que se considera necesario el establecimiento de criterios comunes que permitan unificar los resultados de los diferentes estudios.

Perspectivas futuras

Parece recomendable establecer la definición de disfunción de cada órgano y los criterios para establecer el FMO, ya que existe una relevante oscilación de su incidencia en los diferentes estudios que abordan este tema. Además, sería necesario disponer de más estudios en los que se determinara la incidencia de afectación hallada del tracto gastrointestinal.

Una vez puesto de manifiesto la evidente relación entre la asfixia perinatal y el FMO, puede ser interesante profundizar en el tratamiento específico de cada órgano afectado en el neonato asfixiado y la rentabilidad de este.

Resultaría atractivo poder investigar cómo afecta la hipotermia terapéutica a los diferentes órganos puesto que, en

la actualidad, es el único tratamiento autorizado eficaz para reducir las secuelas de la EHI tras asfixia perinatal.

Pese a que anatómica y fisiológicamente hombres y mujeres difieren de manera significativa, y otras patologías ya han descrito divergencias en su gravedad y respuesta al tratamiento en función del sexo, no se dispone de información suficiente acerca de la influencia del sexo en el FMO.

Financiación

Ayuda otorgada por EITB Maratoia-BIOEF, España (BIO18/IC/003) y el Ministerio de Ciencia e Innovación, España (MINECOR20/P66/AEI/10.13039/501100011033).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- De Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci*. 2006;9:350–8.
- Stola A, Perlman J. Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:424–31.
- Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:587–95.
- Thornton KM, Dai H, Septer S, Petrikin JE. Effects of whole body therapeutic hypothermia on gastrointestinal morbidity and feeding tolerance in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Pediatr*. 2014;2014:1–7.
- Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular alterations and multiorgan dysfunction after birth asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016;43:469–83.
- Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:152–5.
- Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child*. 2012;97:372–5.
- Sweetman DU, Molloy EJ. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. *Eur J Pediatr*. 2013;172:305–16.
- Xiong T, Dong W, Fu H, Li Q, Deng C, Lei X, et al. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the adhesion of neutrophils to renal tubular cells after injury induced by neonatal postasphyxial serum. *Mol Cell Biochem*. 2014;388:85–94.
- Du Y, Dong W, Wang M, Hang Y. Replication of a model of injury to human renal proximal tubular cells induced by hypoxia/reoxygenation. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005;17:619–22.
- Satas S, Løberg EM, Porter H, Whitelaw A, Steen PA, Thoresen M. Effect of global hypoxia-ischaemia followed by 24 h of mild hypothermia on organ pathology and biochemistry in a newborn pig survival model. *Biol Neonate*. 2003;83:146–56.
- Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17:204.
- Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1:184–94.
- Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int*. 2014;85:659–67.
- Wazir S, Sethi SK, Agarwal G, Tibrewal A, Dhir R, Bajaj N, et al. Neonatal acute kidney injury risk stratification score: STARZ study. *Pediatr Res*. 2022;91:1141–8.
- Keles E, Wintermark P, Groenendaal F, Borloo N, Smits A, Laenen A, et al. Serum Creatinine Patterns in Neonates Treated with Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *Neonatology*. 2022;7:1–9.
- Rumpel J, Spray BJ, Chock VY, Kirkley MJ, Slagle CL, Frymoyer A, et al. Urine Biomarkers for the Assessment of Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2022;241:133–40, e3.
- Ikeda T, Murata Y, Quilligan EJ, Parer JT, Murayama T, Koono M. Histologic and biochemical study of the brain, heart, kidney, and liver in asphyxia caused by occlusion of the umbilical cord in near-term fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:449–57.
- Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr*. 2006;95:1405–11.
- Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99:688–91.
- Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:1–6.
- Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, Gürakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20:407–10.
- Barnett CP, Perlman M, Ekert PG. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: A donor organ perspective. *Pediatrics*. 1997;99:797–9.
- Karlsson M, Satas S, Stone J, Porter H, Thoresen M. Liver enzymes cannot be used to predict liver damage after global hypoxia-ischemia in a neonatal pig model. *Neonatology*. 2009;96:211–8.
- Chadd MA, Elwood PC, Gray OP, Muxworthy SM. Coagulation defects in hypoxic full-term newborn infants. *BMJ*. 1971;4:516–8.
- Chessells JM, Wigglesworth JS. Coagulation studies in severe birth asphyxia. *Arch Dis Child*. 1971;46:253–6.
- Martin-Ancel A, García-Alix A, Cabañas FGF, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1995;127:786–93.
- Schnabl KL, van Aerde JE, Thomson ABR, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2142–61.
- Obladen M. Necrotizing enterocolitis - 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009;96:203–10.
- Balyemez G, Sivasli E, Ceylan H, Tutar E, Ekiz S, Tarakcioglu M, et al. Protective effects of Y-27632 on hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury in newborn rats. *J Pediatr Surg*. 2011;46:1490–4.
- Chen Y, Koike Y, Miyake H, Li B, Lee C, Hock A, et al. Formula feeding and systemic hypoxia synergistically induce intestinal hypoxia in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32:1115–9.
- Koike Y, Li B, Ganji N, Zhu H, Miyake H, Chen Y, et al. Remote ischemic conditioning counteracts the intestinal damage of necrotizing enterocolitis by improving intestinal microcirculation. *Nat Commun*. 2020;11:4950.
- Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system. *Front Pediatr*. 2020;8:1–18.

34. Aslam S, Molloy EJ. Biomarkers of multiorgan injury in neonatal encephalopathy. *Biomark Med.* 2015;9:267–75.
35. Nair J, Lakshminrusimha S. Role of NO and other vascular mediators in the etiopathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2019;11:9–28.
36. Gurgul S, Buyukakilli B, Komur M, Okuyaz C, Balli E, Ozcan T. Does levetiracetam administration prevent cardiac damage in adulthood rats following neonatal hypoxia/ischemia-induced brain injury? *Medicina (Lithuania).* 2018;54:1–15.
37. Barberi I, Calabrò MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 1999;158:742–7.
38. Tapia-Rombo CA, Carpio-Hernández JC, Salazar-Acuña AH, Alvarez-Vázquez E, Mendoza-Zanella RM, Pérez-Olea V, et al. Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. *Arch Med Res.* 2000;31:377–83.
39. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Vidyasagar D, Gadziński J. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns. *J Perinat Med.* 2006;34:220–5.
40. Sweetman DU, Armstrong K, Murphy JFA, Molloy EJ. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. *Acta Paediatr.* 2012;101:338–43.
41. Hochwald O, Jabr M, Osiovich H, Miller SP, McNamara PJ, Lavoie PM. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014;164:999–1004.
42. Yang H, Yao Y, Li W. Injury of myocardial mitochondria in neonatal swines with hypoxic-ischemic brain damage. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004;35:39–41.