

Recién nacido con asfixia perinatal e insuficiencia renal aguda

Miriam Barboza, Amileth Martínez, Manuel Luna

RESUMEN La asfixia perinatal es una entidad clínica que tiene repercusión multisistémica. El riñón puede estar comprometido hasta en 12% de los pacientes, y manifestarse como insuficiencia renal aguda. Se presenta dos neonatos. El primero; producto de embarazo múltiple, femenino que requirió RCP. Durante su evolución presentó convulsión multifocal con TAC que reveló poca diferenciación de sustancia blanca y gris, hematuria macroscópica y creatinina de 3,7 mg/dl además del cuadro séptico. Actualmente tiene retardo del desarrollo psicomotor y crisis focales que no responden a anticonvulsivantes. Una resonancia magnética a los siete meses de edad demostró encefalomalacia multiquistica. El segundo; masculino, parto domiciliario y expulsivo prolongado con cuadro clínico de crisis focales motoras, ictericia y sepsis. Durante su hospitalización se detectó oliguria con creatinina de 1,1 mg/dl. La TAC reveló zonas hipodensas en ambos hemisferios cerebrales con predominio frontal. Actualmente tiene un desarrollo psicomotor normal, esta libre de crisis y no recibe anticonvulsivante. El pronóstico para la recuperación de la función renal depende del trastorno de base (asfixia) que desencadenó la insuficiencia renal. Igualmente las secuelas neurológicas se relacionan con el grado de compromiso renal como en el caso de nuestros pacientes (*Acta Neurol Colomb 2005;21:163-169*).

PALABRAS CLAVES: Asfixia, encefalopatía hipóxico-isquémica, convulsión, oliguria, hematuria macroscópica, insuficiencia renal, desarrollo psicomotor.

SUMMARY. Perinatal asphyxia is a clinic entity which has multisystemic repercution. The kidney may be compromised in a 12% of patients, and can appear as an acute renal failure. The first clinical case is a newborn product of a gemelar pregnancy, female, in a podalic presentation. She presented macroscopic hematuria and creatinine levels of 3,7 mg/dl. Furthermore a septic state was appreciated. After that she presented delay in a psychomotor development and focal crisis that no respond to medication. A MRI was wade at seven old months who a shown multiquistic encephalophy. The second case is a male subject whith home delivery and prolonged labor who developed focal motor crisis, icteric mucous and sepsis. Along his hospital stay, an oligury state was detected with creatinine levels was 1,1 mg/dl. A CT scan showed hypodence zones in both cerebral hemispheres that compromised gray and white substances. Actually presents normal psychomotor development, no focal crisis and has no medication. The principal point to predict recuperation of renal failure is asphyxia. Neurological sequels have been relationed to renal compromise as it is shown in these two cases (*Acta Neurol Colomb 2005;21:163-169*).

KEY WORDS: asphyxia, hypoxic encephalopathy, convulsion, oligury, macroscopic hematuria, renal failure, psychomotor development.

Recibido: 15/11/04. Revisado: 29/11/04. Aceptado: 28/01/05.

Miriam Barboza Ubarnes, MD. Neuróloga pediatra. Profesora. Amileth Martínez Salazar, MD. Residente de Pediatría Tercer año. Manuel Luna Luna, MD. Médico Interno. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Fundación Santa Fé de Bogotá.

Correspondencia: Cra 65 No 29-70 Barrio Las Delicias. Cartagena.

INTRODUCCIÓN

La asfixia antes, durante o después del nacimiento es una causa importante de mortalidad perinatal y morbilidad neurológica (1). A partir de los datos obtenidos en animales, por experimentación está claro que la asfixia perinatal puede originar lesión cerebral (2, 3), pero también se ha demostrado que puede haber daño en otros órganos como el riñón, el corazón y el pulmón (4, 5).

La asfixia fetal ocurre principalmente por deterioro del intercambio placentario por causas diversas, entre ellas, alteración del flujo sanguíneo uterino, hipoxia materna, insuficiencia placentaria, desprendimiento prematuro, compresión del cordón, trauma al nacer e insuficiencia respiratoria neonatal. Estas alteraciones originan hipoxia, hipercapnia, acidosis metabólica que puede alterar el gasto cardíaco (1).

Presentación de casos

En los últimos años ha habido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la asfixia perinatal como la alteración de los factores circulatorios que controlan el flujo sanguíneo cerebral, la activación de factores metabólicos locales y bioquímicos regionales que en último término producen lesión neuronal. Estos factores han llevado al desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos, terapéuticos y preventivos, para mejorar el pronóstico de los recién nacidos afectados (6).

En caso de asfixia perinatal la respuesta circulatoria inmediata es la redistribución del flujo vascular, un aumento de la perfusión de los órganos vitales (cerebro, corazón, suprarrenales) y disminución de la irrigación hacia otros órganos (riñones, pulmón, tracto gastrointestinal; el decremento más notable es renal) (1,3). La persistencia o severidad de la asfixia puede afectar finalmente el miocardio, ocasionando bradicardia, lo que a su vez puede ocasionar una lesión isquémica neuronal (1, 3, 7 -10).

Además de las secuelas neurológicas hay pruebas de agresión a muchos órganos (11) y suficiente deterioro del flujo sanguíneo sistémico para dañar el cerebro y otros órganos (12). En lactantes con encefalopatía neonatal, sin afección de múltiples sistemas, no es probable que la encefalopatía dependa de la asfixia intraparto (12, 13). Se ha descrito una relación importante entre la oliguria y los signos clínicos de encefalopatía hipóxico-isquémica y el déficit neurológico a largo plazo (7, 14).

Presentamos dos casos de neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica GII-III, según la clasificación de Sarnat (15 - 17), que cursaron con compromiso renal. Así, analizamos el pronóstico de ambos casos de acuerdo a las secuelas neurológicas.

Caso 1. Recién nacido femenino, producto del segundo embarazo múltiple (trillizos) de curso normal, podálico, parto por cesárea, líquido amniótico mencionado. Nació deprimido Apgar por lo que necesitó reanimación cardiopulmonar. Uno de los trillizos fue un mortinato con signos de maceración. Se hospitalizó y se inició manejo con líquidos endovenosos, gluconato de calcio y cuidados generales. A las cuatro horas post natales

presentó episodio de cianosis generalizada que mejoró con oxigenoterapia. Posterior aparecieron chupeteo y convulsión multifocal, se manejó con fenobarbital (20mg/kg). Durante su evolución clínica persisten las crisis convulsivas. El examen físico: peso 2100 g, talla: 48 cm, PC: 30,5 cm, PT: 29,5 cm, hipotonía generalizada, hiporreflexia, bajo efecto de sedación farmacológica. Glicemia: 18 mg/dl, tratada, con control de 64 mg/dl. Hb 10,4 g %, Hto 31,4%, leucograma: 24.900 mm³. Ionograma: Na⁺: 130 meq/Lt, K⁺: 6,2 meq/Lt. Rx de abdomen y líquido cefalorraquídeo normales. Tomografía axial computadorizada (TAC): poca diferenciación de sustancia blanca y gris (Figura 1). Al cuarto día continuó el deterioro del estado general acompañado de deposiciones sanguinolentas. Se hizo una impresión diagnóstica de sepsis neonatal y enterocolitis necrotizante. Se adicionó al tratamiento cefotaxime y ampicilina.

Al 14° día presentó hematuria macroscópica confirmada por uroanálisis. BUN: 25,8 mg/dl (VN en RN: 5-25 mg/dl) y creatinina: 3,7 mg/dl (VN en RN: 0.2-0.4 mg/dl). Se suspendió el fenobarbital en el día 15 por reacción de hipersensibilidad. Ecocardiograma: normal. La paciente evolucionó satisfactoriamente. Se normalizó la función renal, se resolvió el cuadro séptico. Se dió de salida con recomendaciones médicas y signos de alarma. La paciente presenta actualmente retardo del desarrollo psicomotor y crisis focales que no han respondido a los anticonvulsivantes. Una resonancia magnética del cerebro practicada a los siete meses de edad reveló encefalomalacia multiquística (Figura 2).

Caso 2. Neonato, masculino, de 11 días. Natural de Soplaviento (Bolívar). Nacido de parto vaginal domiciliario (atendido por enfermera) con expulsivo prolongado, líquido amniótico meconiado, doble circular de cordón, con retardo en el llanto (no se especificó el tiempo). Posteriormente (siete horas) presentó cinco crisis focales motoras que generalizaron, por lo que se consultó a urgencias del sitio de origen. Antecedentes: madre ORh +. Al examen físico de ingreso se encuentra paciente con FC: 136, FR: 36', Temp: 36,5°C; peso: 3.300 g. Edad por capurro: 43 semanas. Alerta, irritable en mal estado general, fontanelas abombadas, tinte icterico generalizado, mucosas orales semihúmedas.

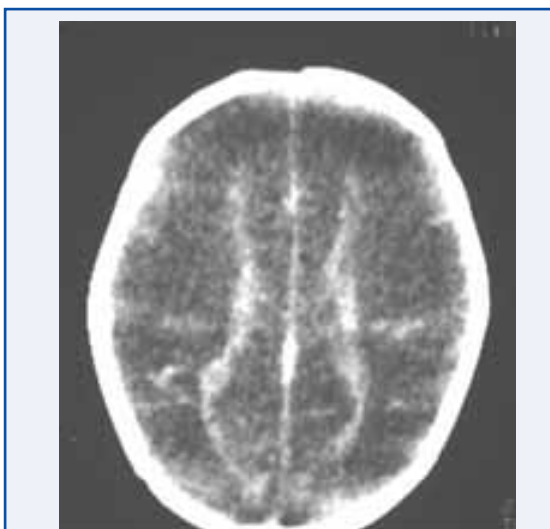


FIGURA 1. TAC CEREBRAL: POCA DIFERENCIACIÓN DE SUSTANCIA BLANCA Y GRIS. CASO 1.

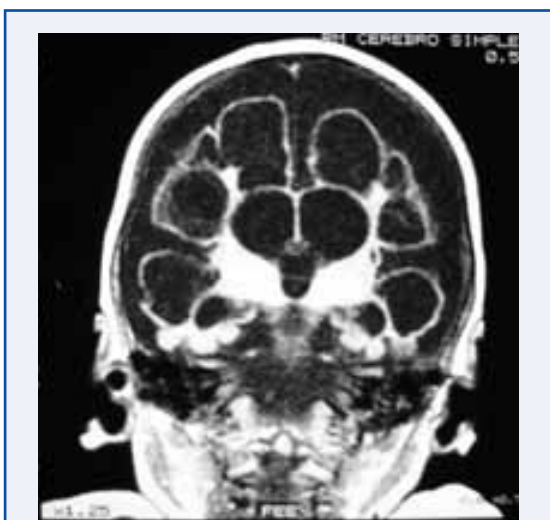


FIGURA 2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PRACTICADA A LOS SIETE MESES DE EDAD EN EL CASO 1 REVELA ENCEFALOMALASIA MULTICÍSTICA.

Cardiopulmonar: normal. Abdomen: distendido. Onfalo con eritema y edema periumbilical. SNC: hipotónico, reflejos primitivos presentes, sin compromiso de pares craneales. Se realizó impresión diagnóstica de: sepsis neonatal, con meningitis secundaria, encefalopatía hipóxico-isquémica, onfalitis, hemorragia intraventricular e ictericia neonatal (isoimmunización O+/A+ B+, multifactorial), RN post- término AEG. Se inició manejo con ampicilina y amikacina,

líquidos endovenosos, fototerapia continua y se solicitó TAC cerebral simple que reportó zonas hipodensas en ambos hemisferios cerebrales con compromiso de sustancia gris y blanca de predominio frontal y aumento ligero en la amplitud de la cisura interhemisférica (Figura 3). Hemograma con: 13.600 blanco, mm3 neutrófilos del 70%, reticulocitos 10.5, bilirrubina total: 13 (indirecta: 11.5, directa: 1.5). Resto de exámenes dentro de parámetros normales. Posteriormente presentó crisis focal motora que generalizó y se manejó con fenobarbital. Se obtuvo LCR mediante punción lumbar que demostró parámetros normales. Se agregó diazepam y fenitoína por persistencia de las crisis, obteniendo un control adecuado. A los dos días de hospitalizado presentó oliguria y se tomaron muestras de creatinina: 1,1 mg/dl, (VN en RN: 0.2-0.4 mg/dl). Control al día siguiente de 0,47 mg/dl. Posteriormente se realizó EEG que reportó inadecuada modulación de ritmos de fondo con puntas fronto-temporales derechas. El paciente presentó evolución clínica satisfactoria. Debido a la elevación de creatinina se suspendió amikacina y se inició cefotaxime. El paciente toleró adecuadamente la lactancia materna. Una ecografía transfontanelar fue normal. La ictericia cedió con fototerapia. Se dió de alta con signos de alarma y recomendaciones médicas. El paciente ha cursado con desarrollo psicomotor

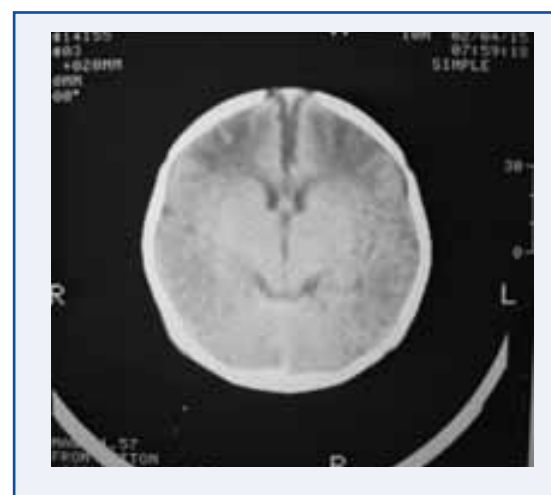


FIGURA 3. TAC CEREBRAL SIMPLE CON ZONAS HIPODENSAS EN AMBOS HEMISFERIOS CEREBRALES QUE TOMAN SUSTANCIA GRIS Y BLANCA CON PREDOMINIO FRONTAL, AUMENTO LIGERO EN LA AMPLITUD DE LA CISURA INTERHEMISFÉRICA. CASO 2.

normal y está libre de crisis. No recibe terapia anticonvulsivante. El TAC de control evidenció atrofia frontal bilateral.

DISCUSIÓN

Desde 1862 William John Little relacionó a los niños con parálisis cerebral espástica con las dificultades en el proceso del nacimiento (18). Esta asociación se mantuvo durante un siglo (19), a pesar de críticos como Sigmund Freud quien especuló que estas dificultades eran resultado de anomalías pre-existentes en el feto más que un resultado de la asfixia (20, 21).

El *National Collaborative Perinatal Project* (NCPP) demostró que la asfixia era responsable de menos del 10% de todos los casos de parálisis cerebral (22).

Después de un período importante de isquemia, acidosis profunda e hipoxemia hay pruebas de lesión en múltiples órganos (11). Alrededor del 60% de los recién nacidos “asfixiados” muestran daños en órganos únicos o múltiples (7). Nelson y Leviton (12) señalaron que un deterioro del flujo sanguíneo sistémico también suele dañar otros órganos. En lactantes con encefalopatía neonatal pero sin afección de múltiples sistemas, no es probable que la encefalopatía dependa de la asfixia intraparto. Esta afección de múltiples sistemas probablemente resulte de la redistribución del gasto cardíaco fetal que disminuye en estructuras básicas y vísceras no vitales como el riñón (18, 23, 24).

Las lesiones anatomopatológicas del SNC y su correlación clínica han sido ampliamente descritas desde hace mucho tiempo y comprenden (3, 18, 25-28):

1. Necrosis neuronal selectiva que involucra casi todas las regiones del cerebro: corteza cerebral, diencéfalo, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Da lugar a trastornos motores, crisis epilépticas, dificultades para la alimentación, manejo de secreciones y déficit intelectual.

2. Estado marmóreo de los ganglios basales. Daño de los ganglios basales y el tálamo, con aparición subsecuente del llamado estado marmóreo de esas estructuras nucleares profundas; es más frecuente en lactantes a término que en prematuros (3). La lesión de los ganglios basales

y el tálamo puede considerarse como un subtipo de la necrosis neuronal selectiva. Clínicamente no se han definido los datos de este síndrome. Los síntomas a largo plazo son coreoatetosis, distonía, temblor y déficit intelectual. La parálisis cerebral atetoide quizá se relaciona con esta enfermedad.

3. Lesión cerebral parasagital. Esta es casi exclusiva del lactante a término. Se refiere al daño a la corteza cerebral y a la sustancia blanca subcortical, con distribución característica (esto es, caras parasagital y supero-medial de las convexidades cerebrales) (3). Los trastornos del lenguaje y de la correlación visual-espacial pueden relacionarse con las localizaciones posteriores de la lesión parasagital y la cuadriplejía espástica (3).

4. Lesión focal y multifocal. Más usual en lactantes a término que en prematuros (3). Casi siempre es perinatal, pero el origen prenatal puede observarse casi tan a menudo como el perinatal. Se refiere a zonas de necrosis de todos los elementos celulares en la distribución de vasos únicos. El vaso afectado en más de 50% de los casos es la arteria cerebral media (3). Las lesiones cerebrales isquémicas focales y multifocales por lo general van seguidas por disolución del tejido cerebral y formación de cavidades. La cavitación puede ser única (porencefalia) o múltiple (encéfalo malacia multiquística o hidranencefalia). Por lo general causan cuadriparesia espástica, que puede ser asimétrica. En el lactante que fue prematuro, debido a que el cerebro prematuro está más propenso a cavitación, es posible que en las técnicas de imágenes se identifiquen porencefalia y encefalomalacia multiquística (28). Además, entre las secuelas frecuentes a largo plazo están crisis epilépticas, anomalías intelectuales y déficit motores.

5. Leucomalacia periventricular. Puede considerarse como la principal lesión isquémica del prematuro. Se caracteriza por necrosis de la sustancia blanca periventricular dorsal y lateral en los ángulos externos de los ventrículos laterales, con gliosis y disminución de la mielina, que produce dilatación ventricular y lesiones multiquísticas. También puede presentar lesiones más graves que ocasionan cuadriparesia espástica y alteración visual (vinculada con afección de las radiaciones ópticas). Si se afecta la corteza

cerebral provocará anomalías intelectuales y crisis epilépticas (3, 29).

El 8-12% de los pacientes con hipoxia isquemia neonatal presentan falla renal aguda, con una mortalidad de 35-70% en las primeras 48 hrs (7,30). Algunos estudios han demostrado que el sitio más vulnerable a la disminución del flujo sanguíneo renal, es el túbulo proximal (31, 32). Como consecuencia se puede presentar el síndrome clínico de necrosis tubular aguda, que constituye una de las causas de oliguria en los pacientes con asfixia intraparto.

La presencia de lesión renal que se manifiesta como oliguria persistente, se ha asociado con secuelas neurológicas a largo plazo (7, 30). En el caso 1 de esta presentación con GII-III según Sarnat (16), se presentó un compromiso renal manifestado por hematuria, BUN y creatinina alto, recuperándose con el manejo de la asfixia. La RM demostró encefalopatía multiquística; las secuelas neurológicas fueron parálisis cerebral espástica, y epilepsia focal sintomática refractaria.

En el caso 2 el compromiso renal fue más leve y la TAC cerebral mostró atrofia frontal con posterior evolución clínica satisfactoria.

Es notable la relación entre la oliguria y las secuelas neurológicas, pero no hay una relación específica con la lesión por asfixia. También se ha descrito hematuria, proteinuria, insuficiencia renal y trombosis de la arteria renal (4, 31, 33 - 37). La presentación típica de la insuficiencia renal aguda incluye oliguria o anuria con azoemia, desbalance de electrolitos, edema, y cambios en el sedimento. La oliguria generalmente se define hacia el segundo día (37-40). Otros factores que influyen en la insuficiencia renal son la nefropatía por uratos, y la lesión mioglobinúrica que puede aparecer a consecuencia de la rabdiomiólisis de la asfixia (38). Estos cambios ocasionan alteración en la capacidad de control de líquidos por el riñón y un aumento de la fracción excretada de sodio que con la reoxigenación, restablece la habilidad para la concentración de orina y la reabsorción de sodio (30, 41-43).

Generalmente en estos pacientes debe monitorizarse la diuresis, la densidad urinaria, la FENA, la osmolaridad, los electrolitos séricos y urinarios (30).

Dentro de los metabolitos estudiados como

indicadores de falla renal están: B2-microglobulina urinaria, N-acetil-Beta-D-glucosaminidasa, proteína retinol urinaria, mioglobina sérica. Los niveles elevados pueden predecir compromiso renal (44 - 48).

El manejo se debe realizar con pérdidas insensibles más diuresis, menos agua endógena (10 ml/k/día). El uso de dopamina a dosis de 1,25 - 2,50 mcg/Kg./min es favorable para la perfusión renal (30). Experimentos en roedores han mostrado que la adenosina renal actúa como un metabolito vasoconstrictivo en el riñón después de la hipoxemia e isquemia, contribuyendo a la falla en la filtración glomerular (GFR) y en la fracción de filtración. La vasoconstricción producida por la adenosina puede inhibirse por la teofilina que antagoniza el receptor no específico de la adenosina (49).

El manejo actual se realiza con la corrección y prevención del desequilibrio hidroelectrolítico, ácido-base. Es decir, el manejo de la hiperpotasemia, la hipocalcemia, la hiponatremia, la acidosis metabólica, la hipertensión arterial, la anemia y con prevención de la hemorragia digestiva. En casos severos que tienen indicaciones precisas, se recomienda diálisis peritoneal. Esta medida puede mejorar significativamente la supervivencia de los niños con insuficiencia renal aguda si se inicia precozmente (50).

El pronóstico para la recuperación de la función renal depende del trastorno de base que desencadenó la insuficiencia renal. En general, la recuperación es posible en estos casos.

Dentro de las secuelas que pueden presentarse tenemos: hipertensión arterial crónica, acidosis tubular, nefrocalcinosis y atrofia cortico-renal (30).

En conclusión se puede observar que en los dos casos expuestos existió noxa intraparto, que es la causa más frecuente en el 35% de los pacientes con asfixia. Clínicamente se catalogan en la escala de Sarnat como GIII en el primer caso, y GII en el segundo.

La manifestación clínica inicial predominante fue la crisis focal motora. Las neuroimágenes realizadas en el caso 1, evidenciaban un daño focal y multifocal que posteriormente fue confirmado en la RM. En el segundo caso los datos se correlacionaban con una necrosis neuronal

selectiva. En ambos pacientes se comprobó el compromiso renal que se manifestó en el primero con hematuria macroscópica y niveles elevados de creatinina: en el segundo caso hubo oliguria y niveles de creatinina de 1.1 mg/dl con recuperación rápida en 24 horas. Como se ha mencionado, existen datos que sugieren una relación entre el compromiso renal y la evolución neurológica a largo plazo, con secuelas de parálisis cerebral espástica y epilepsia sintomática refractaria. En el segundo paciente que tenía un compromiso renal leve, la evolución a largo plazo ha sido mejor; su desarrollo psicomotor ha sido normal, libre de crisis, lo que se atribuye posiblemente a la capacidad de reorganización del cerebro en desarrollo (51).

REFERENCIAS

1. **Wilhams CH, Mallard C, Tarr W, et al.** Fisiopatología de la asfixia perinatal. *Clínicas de perinatología* 1993; 2: 327-345.
2. **Brann AW, Myers RE.** Central Nervous System Findings in the Newborn Monkey Following Severe in Utero Partrat Asphyxia. *Neurology* 1975; 25: 327.
3. **Volpe J.** Neurology of the Newborn. Philadelphia: WB, Saunders, 1987.
4. **Perlman JM, Tack ED, Martin T, et al.** Acute Systemic Organ Injury in Term Infants after Asphyxia. *Am J Dis Child* 1989; 143: 617-620.
5. **Shankaran S, Woldt E, Koepke T, et al.** Acute Neonatal Morbidity and Long-Term Nervous System Sequelae of Perinatal Asphyxia in Term Infants. *Early Hum Dev* 1991; 25: 135-148.
6. **Legido A.** Fisiopatología de la Encefalopatía Hipóxico-isquémica perinatal. *Acta Neuropediatría* 1994; 1: 96-109.
7. **Perlman J.** Anormalidades Sistémicas en Lactantes a Término después de Asfixia Perinatal. *Clínicas de Perinatología* 1989; 2: 515-525.
8. **Hell A, Volpe JJ.** Pathogenesis and Management of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Term Newborn. *Neurol Clin* 1985; 16: 435-457.
9. **Legido A.** Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Current Advances in Diagnosis and Treatment. *International. Pediatrics* 1994; 9: 114-136.
10. **Hell A.** Current Concepts of Hypoxic-Ischemic Cerebral Injury in the Term Newborn. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 317-325.
11. **Carter B, Haven A, y Merenstein G.** Definición de Asfixia Perinatal Aguda. *Clínicas de Perinatología* 1993; 2: 311-326.
12. **Nelson K, Leviton A.** How Much of Neonatal Encephalopathy is Due to Birth Asphyxia? *Am J Dis Child* 1991; 145: 1325.
13. **Haughest I, Newton R.** Genetic Aspects of Cerebral Palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1992; 34: 80-81.
14. **Perlman JM, Tack ED.** Renal Injury in the Asphyxiated Newborn Infant: Relation ship to Neurologic Outcome. *J Pediatr* 1988; 113: 875.
15. **Robertson C, Finer N.** Term infants with hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Outcome at 3.5 years. *Dev Child Neuro* 1985; 27: 473.
16. **Sarnat HB, Sarnat MS.** Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress. A Clinical and Electroencephalographic Study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696.
17. **Hell A, Volpe J.** Asfixia Perinatal: Aspectos Clínicos. *Clínicas de Perinatología, Neurología Neonatal* 1989; 2: 473-496.
18. **Little WJ.** On the influence of abnormal parturition, difficult labors, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Transactions of the Obstetrical Society of London* 1862; 2: 293-300.
19. **Eichen P, Batshan M.** Parálisis Cerebral. *Clínicas Pediatría de Norteamérica* 1993; 3: 571-581.
20. **Freud S.** Infantile cerebrallähmung. Nothnagel's Specielle Pathologie und Therapie, 9 Vienna: A. Holder, 1897.
21. **Freud S.** Infantile Cerebral Paralysis (1897). Coral Gables, FL: University of Miami Press, 1968.
22. **Nelson KB, Ellenberg JH.** Antecedents of cerebral palsy: Mueh multivariate analysis of risk. *N Engl Med* 1986; 315: 81-86.
23. **Cohn EH, Sack SEJ, Heymann MA, et al.** Cardiovascular responses to hypoxemia an academia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 817.
24. **Rudolph AM.** The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol* 1984; 6: 11.
25. **Myers RE.** Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. *Adv Neurol* 1975; 10: 223-234.
26. **Volpe J.** Neurology of the Newborn. Philadelphia, WB, Saunders, 1995.
27. **Riukin M.** Lesion cerebral hipóxico-isquémica en el recién nacido a término. *Clínicas de Perinatología* 1997; 3: 623-642.
28. **Naldich TP, Chakera THM.** Multicystic encephalomalacia: CT appearance and pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1984 ;8: 631.
29. **Flodmark O, Roland EH, Hill A, et al.** Periventricular leukomalacia: Radiologic diagnosis. *Radiology* 1987; 162: 119.
30. **Alfaro Braulio, Araya José Rafael, Ávila Roger, Boza Alicia, et al.** Manual Para La Atención De Recién Nacidos De Alto Riesgo, San José de Costa Rica, 1999.
31. **Dauber IM, Krauss AN, Symchych PS, et al.** Renal failure following perinatal anoxia. *Pediatr* 1976; 88: 851.
32. **Stark H, Geiger R.** Renal tubular dysfunction following vascular accidents of the kidneys in the newborn period. *J Pediatr* 1973; 83: 933.
33. **Perlman JM, Tack ED.** Renal injury in the asphyxiated newborn infant: Relationship to neurologic outcome. *J Pediatr* 1988; 113: 875.
34. **Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS, et al.** Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: A scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 174.
35. **Sexson WR, Sexson SB, Rawson RE, et al.** The multisystem involvement of the asphyxiated newborn. *Pediatr Res* 1975; 10: 432.

-
36. **Shankaran S, Woldt E, Koepke T, et al.** Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev* 1991; 25: 135.
37. **Stapleton BF, Jones DP, Green RS.** Acute renal failure in neonates: Incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 314.
38. **Kojima K.** Effects of perinatal asphyxia and myoglobinuria on development of acute neonatal renal failure. *Arch Dis Child* 1985; 60: 908-912.
39. **Morley.** Hypovolemia: The cause of multiorgan dysfunction. Fetal Neonatal Ed, Online, apr 2004.
40. **Karłowicz A.** Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates, *Pediatric Nephrol* 1995; 9: 718-722.
41. **Shah R.** Multiorgan Dysfunction in Infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy, *Arch Dis Child Fetal and Neonatal* Ed 2004; 89: f152.
42. **Bauer W.** Effect of severe normocapnic hypoxia on renal function in growth-restricted newborn piglets, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 1010-1016.
43. **Perlman T.** Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia, *Arch Pediatric Adolesc Med* 1989; 143, No 5.
44. **Roberts H.** Prediction of acute renal failure after birth asphyxia, *Arch Dis Child* 1990; 65: 1021-1028.
45. **Willis A.** Indices of renal tubular function in perinatal asphyxia, *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1997; 77: 57F-60.
46. **O'Connell B.** The effects of asphyxia on renal function in fetal sheep at midgestation, *J Physiol* 2003; 552.3: 933-943.
47. **Tack P.** Renal injury in sick newborn infants: A prospective evaluation using urinary Beta-2-microglobulin concentrations, *Pediatrics* 1998; 81: 432-440.
48. **Tsukahara Y.** Assessment of tubular function in neonates using urinary Beta-2-microglobulin, *Pediatric Nephrol* 1990; 4: 512-514.
49. **Jenik EA.** A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled trial of the Effects of prophylactic Theophylline on renal function in term neonates perinatal asphyxia, *Pediatrics* 2000; 105: 45e-45.
50. **Stoll B, Kliegman R.** Hipoxia perinatal. Nelson Tratado de Pediatría, XVI Ed. Mexico: McGraw Hill Interamericana, 2000.
51. **Fingerr S, Wolf C.** The "Kennard effect" before Kennard. The early history of age and brain lesions. *Arch Neurol* 1988; 45: 1136.