

EL DAÑO NEUROLOGICO EN OBSTETRICIA. «El cerebro fetal: un computador personal»⁽¹⁾

Dr. Jorge Hasbun H.

Dpto. Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile "José Joaquín Aguirre".

ABSTRACT

This summary presents the causes, incidence, pathophysiology and prevention of neurologic damage during obstetric procedure is presented.

El daño neurológico es la consecuencia obstétrica más grave exceptuando la muerte perinatal y tiene un impacto devastador en la paciente y su familia, en el médico y en la sociedad. Además es hoy un problema abierto a la confrontación médico-legal.

La incidencia del daño neurológico es desconocida y sus diferentes formas (parálisis cerebral, retardo mental severo, moderado o leve, retardo del desarrollo, dificultad de aprendizaje, déficit de atención, epilepsia) pueden tener distintas etiologías - no siempre visibles - y hay conceptos conflictivos con respecto al momento y mecanismo del daño y su relación con los eventos perinatales.

Estas razones han motivado una revisión referida específicamente a Parálisis Cerebral (PC), que es la forma más conocida y al rol de la asfixia perinatal y de algunos eventos periparto en la etiología del daño neurológico sin perder la visión longitudinal del proceso reproductivo en cuyos diferentes períodos pueden influir otros factores potenciales.

Se ha definido PC «como una enfermedad crónica, no progresiva del movimiento o de la postura, de inicio temprana, debida a defecto o lesión del cerebro inmaduro y que es la primera causa de deformaciones en la niñez y la segunda causa de retardo mental severo» (2).

Su frecuencia es de **1.5 a 2** por mil nacidos vivos (3, 4), que se ha mantenido estable desde 1970 a 1995 (5, 6), pese a que en este período ha mejorado el nivel socioeconómico, disminuido la paridad, eliminado el trauma obstétrico, hay uso universal del monitoreo electrónico, aumento significativo en el número de cesáreas y desarrollo amplio de unidades de cuidado intensivo neonatal.

No hay cifras nacionales, pero representa el 50% de la población de niños atendidos en el Instituto de Rehabilitación Infantil (7).

Etiología: Desde que lo sugirió John Little, hace más de un siglo, la asfixia y el trauma en el parto se han considerado los factores más importantes en su génesis. Lillienfeld agregó el concepto de «un continuo de daño reproductivo» en el cuál los factores que producen daño neurológico, causan muerte perinatal si ocurren de manera más severa. Towbin, además, sugirió que el insulto asfíxico es importante en «el momento vulnerable», fin del segundo trimestre y comienzo del tercero. (8)

Nelson y cols, estudiaron 50.000 partos incluyendo 189 casos de PC y utilizando análisis de regresión múltiple demostraron que ningún factor único incluyendo la asfixia, pudo predecir más del 2% de los casos de PC. Solo 5% de las pacientes con mayor riesgo acumulativo explicaron el 37% de los casos de PC quedando el 63% sin explicación y su conclusión es que la causa de PC es desconocida (9,10).

Otros estudios epidemiológicos (11, 12), han establecido que solo el **6 al 10%** de los casos de PC se originan en asfixia del nacimiento.

Se han asociado a **PC** la prematuridad, la infección intrauterina, el retardo del crecimiento fetal, el oligoamnios. Estos, aislados o combinados entre sí ó con asfixia perinatal sobreimpuesta, pueden tener un rol etiopatogénico.

La sobrevivencia de prematuros ha aumentado considerablemente en la última década (50% de los mayores de 750 grs. o mayores de 25 semanas de gestación sobreviven), pero la inmadurez de su sistema neurosensorial aporta factores de riesgo (apnea - hemorragia intracraneana - convulsiones) estrechamente asociados a daño neurológico explicando así la frecuencia constante de parálisis cerebral en los últimos 25 años (13).

La búsqueda etiológica se ha orientado a precisar el momento del daño y estudios recientes con neuroimagen antenatal y postnatal han evidenciado que lesiones del SNC ocurren mucho antes del parto.

Daño neurológico y asfixia perinatal : La encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más importante de morbilidad neurológica tanto en RN de término como prematuros. (14, 15); sin embargo sabemos que muchos fetos asfícticos en el parto evolucionan sin daño neurológico posterior y también que niños con daño no evidenciaron asfixia periparto. Esta aparente paradoja ha hecho necesario revisar el concepto de asfixia perinatal así como el significado y uso de sus indicadores.

En el modelo de asfixia terminal están sacrificados (vasocontraídos) piel, esqueleto, pulmón, riñón e intestino. Están protegidos (vasodilatados) placenta, cerebro, corazón y suprarrenales. Si el cerebro está afectado los demás órganos también están comprometidos y al parto el RN tendría bajo Apgar, bajo pH y compromiso multisistémico que incluye el SNC.

En un razonamiento simple, si el daño neurológico se explica por asfixia debería existir una fuerte correlación entre sus indicadores (frecuencia cardíaca fetal-pH-Apgar) y la evolución neurológica y por lo tanto los indicadores deberían predecir el daño fetal, la prevención de acidosis significaría prevenir el daño

y todo daño podría ser prevenido, sin embargo la información disponible no apoya este modelo.

Daño neurológico e Indicadores de asfixia :

a) Frecuencia cardíaca fetal intraparto con monitoreo electrónico (ME) : Se introdujo en 1970 con la expectativa de detección y tratamiento precoz de asfixia fetal y prevención del daño neurológico (16, 17) reemplazando a la auscultación intermitente (**AI**) y sus limitaciones. Estudios retrospectivos iniciales parecieron confirmar este beneficio ya que se asoció cronológicamente con un descenso significativo de la mortalidad fetal tardía e intraparto (18, (19, 20) Esto afianzó definitivamente su uso rutinario antes de confirmar su verdadera utilidad con estudios prospectivos.

Hoy en cambio, existen 11 estudios prospectivos, controlados, randomizados, en poblaciones de bajo y alto riesgo (21 a 31) en 9 centros diferentes, en 55.000 fetos, en los cuáles se comparó las técnicas de **ME** y auscultación intermitente (**AI**). La conclusión concordante de 9 estudios randomizados es que el **ME** no redujo la mortalidad intra-parto o neonatal, ni la morbilidad neonatal (pH, apgar, resucitación, cuidado intensivo, etc), en comparación con **AI**.

Hay 2 estudios con resultado discordante, pero se ha cuestionado, en uno (27) el tamaño de la muestra y en otro (31) una incongruencia inexplicable entre mortalidad y morbilidad.

Esta ausencia de beneficios del **ME** sobre la morbilidad neonatal también se produjo sobre el daño neurológico: Kirwood (32), realizó un seguimiento sobre los casos de un estudio randomizado de prematuros (Luthy, 25) y confirmó que no hubo diferencia en la incidencia de **PC** a los 18 meses de edad, entre el grupo **ME** y el grupo **AI**. También Grant (33) demostró que la incidencia de **PC** fue similar para ambos grupos en el estudio randomizado de Dublin (26).

Las razones probables del fracaso del **ME** para prevenir **PC** son varias: la asfixia intra-parto como cau-

sa de **PC** ocurre en 1 a 2 por 10.000 partos de términos y esta tecnología no influye en cifras tan bajas; el **ME** no es un buen predictor de asfixia ya que las anomalías de frecuencia cardíaca fetal tienen bajo valor predictivo positivo (34), (35), (36); finalmente cuadros clínicos muy agudos como desprendimiento de placenta, rotura uterina, paro cardíaco materno pueden causar un daño asfíctico muy rápido, antes de resolver el parto.

Mientras no se disponga de nuevos sensores fetales el **ME** se conserva en la práctica estándar ya que permite vigilancia continua, identifica con certeza bienestar fetal y define condiciones fisiopatológicas de mal pronóstico potencial.

b) Acidosis: El criterio tradicional de normalidad para el pH de arteria umbilical en el nacimiento ha sido 7.25-7.35; de preacidosis 7.20-7.25 y acidosis < 7.20. Se ha asumido que esta acidosis refleja asfixia fetal.

Varios estudios (37, 38, 39) han cuestionado estos valores ya que han obtenido cifras medias de pH, con desvíos estándares inferiores en población de neonatos normales, y se ha recomendado cambiar el valor mínimo de pH a 7.10-7.15, limitando la acidosis clínicamente significativa a pH < 7.0.

La relación entre acidosis, morbilidad neonatal y estado neurológico demuestra que convulsión, hipotonía, signos de compromiso disfuncional multiorgánico sistémico solo ocurren con pH < 7.0.

No se ha logrado establecer correlación entre acidosis al nacimiento y secuela neurológica a largo plazo (38, 39, 40).

Destaca el estudio de Dennis (40), en 230 recién nacidos de término, cuyo estado ácido-base se relacionó con la evolución neurológica a los 4.5 años de edad, utilizando mediciones altamente sensibles a grados menores de daño.

No se encontró ninguna asociación entre acidosis (pH < 7.10 y déficit de base > 12 mEq/ L) y desarrollo

neurológico. Más aún, en algunas áreas de evaluación el grupo acidótico tuvo mejores resultados. Concluye que la acidosis progresiva intraparto es una respuesta fisiológica que pronostica indemnidad neurológica y sugiere que su ausencia en cambio podría ser un «marcador» de daño fetal previo ya que el grupo con mayor déficit neurológico fue el de apgar < 3, sin acidosis.

Se ha planteado que otros factores que pueden producir acidosis, bajo apgar y daño-sepsis por ej. : no son diagnosticados y erróneamente estos casos se atribuyen a la asfixia.

c) Apgar: El score, diseñado para la evaluación clínica del recién nacido, utilizado para definir asfixia perinatal, cuestionado por su baja relación con acidosis (42, 43, 44), es un indicador, aunque no específico, de enfermedad neonatal al interpretarlo asociado a una evolución anormal del neonato.

Desde el punto de vista neurológico el score tiene especial importancia: componentes del apgar bajo pueden reflejar disfunción del tronco encefálico y también una lesión neurológica preexistente puede predisponer al bajo score.

Apgar bajo moderado-breve : 4 a 7 en 1er a 3er minuto no tiene relación con la evolución neurológica; en contraste apgar muy bajo y prolongado: 0 a 3 en los 10-15-20 minutos tiene fuerte relación con mortalidad y pronóstico neurológico de largo plazo (10, 45).

La incidencia de **PC** aumenta cuando se prolonga el período de score deprimido: de los neonatos que sobreviven 9% hacen **PC** cuando el score es 0 a 3 a los 15 minutos y 57% hacen **PC** si el score se mantiene deprimido a los 20 minutos (45).

Considerando el significado e importancia de los indicadores de asfixia el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (46) ha recomendado 4 criterios, todos los cuáles deben estar presentes para un enlace entre asfixia perinatal y **PC**: 1) Acidosis metabólica o mixta: pH < 7.0 en arteria

umbilical, 2) Apgar 0-3 persistentemente bajo > 5 minutos, 3). Secuela neurológica neonatal: convulsión, hipotonía, coma, encefalopatía hipoxico-isquémica, 4) Difunción multiorgánica sistémica.

La presencia de estos signos define el potencial para secuela neurológica de largo plazo y su ausencia cuestiona o excluye la asfixia perinatal.

EL CEREBRO DEL FETO ASFICTICO:

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es controlado por la demanda local de glucosa (acoplamiento fisiológico) y se mantiene en un rango amplio de presión arterial (autorregulación).

En asfixia el FSC es preferencial al tronco encefálico (vasodilatación por mayor sensibilidad vascular a pCO₂) y disminuye en cerebro, sustancia blanca y plexos coroideos (inervación simpática profusa y vasoconstricción).

Además del mecanismo protector hemodinámico el feto dispone de reservas de glicógeno, liberación de glucosa a la circulación, bajo metabolismo cerebral con menor consumo de glucosa, glicolisis anaerobia y acidosis local, liberación de neuromoduladores: - adenosina - ac gama-aminobutírico - opioides; cese de movimientos fetales corporales y respiratorios y supresión de actividad eléctrica.

En asfixia prolongada el mecanismo de redistribución cesa por falla en la vasoconstricción y disminuyen presión sanguínea, gasto cardíaco, y presión ventricular. Cae así el FSC, el cuál se hace pasivo a la presión dejando las zonas vulnerables del cerebro expuestas a hemorragia ante aumento espontáneo o yatrogénico de la presión sanguínea.

A nivel celular se desencadena una cascada de eventos: la falla energética depleta la célula de compuestos de alta energía (ATP), falla la bomba iónica, hay despolarización neuronal y entrada de calcio y agua (edema intracelular o citotóxico). La reoxigenación luego de asfixia breve restaura el metabolismo neuronal a través de reperfusión o hiperemia que puede resolver el edema citotóxico; sin embargo en asfixia

prolongada la reperfusión genera liberación de radicales libres derivados del oxígeno, aminoácidos neuroexcitatorios y fosfolipasas activadas por el calcio; estos son oxidantes, causan daño de membrana y revierten hipoperfusión, agregando daño bioquímico al stress osmótico.

La pérdida persistente de la función de membrana a nivel celular y la pérdida de presión sanguínea a nivel hemodinámico son los factores principales que llevan a daño irreversible.

Puede haber muerte selectiva neuronal (no de glia) en regiones susceptibles o muerte celular de neuronas y glia, dos mecanismos de daño con traducción clínica posterior diferente. (47 a 52).

La localización del daño está influenciado por la edad gestacional y por la distribución espacial del flujo sanguíneo. En el feto de término o post-término es especialmente vulnerable la sustancia gris de la corteza parietal parasagital (interfase entre la arteria cerebral media y lateral) cuya isquemia origina infarto. En el feto de pretérmino es más sensible la sustancia blanca periventricular vecina a la matriz germinal, rica en vasos indiferenciados y con neuroglia en activa proliferación y cuya isquemia produce hemorragia intraventricular o daño quístico (lecomalacia). El feto con retardo es especialmente sensible al daño neuronal hipóxico por su baja reserva metabólica. (52, 53).

Una nueva línea de investigación es la prevención o reducción del daño por asfixia con el uso de «protectores celulares» (inhibidores de radicales libres, antioxidantes, antagonistas de aminoácidos excitatorios y bloqueadores del calcio) que pueden disminuir el daño bioquímico (46, 47, 54, 55, 56).

OTROS MECANISMOS DE DAÑO NEUROLÓGICO Y PARALISIS CEREBRAL

Infección intrauterina: es la causa del 30 a 60% de los partos prematuros y está fuertemente asociada a corioamnionitis placentaria (40%) y a vaginosis bacteriana (40%).

El parto prematuro en la mayor parte de estos casos (88%) ocurre con infección intraamniótica subclínica, la que en ausencia de otros marcadores se diagnostica con cultivo bacteriológico del líquido amniótico.

La aparición de corioamnionitis clínica (12%) depende de factores microbianos (tipo - virulencia - inósculo) y de la magnitud de la respuesta del huésped (reacción inflamatoria local y producción local - sistémica de citokinas).

Hay mecanismos celulares y bioquímicos propuestos para explicar el parto prematuro. Se han identificado productos endógenos del huésped (macrófagos de decidua materna, placenta y feto, activados por productos microbianos secretan Interleukinas 1, 6 y Factor de Necrosis Tumoral) que actúan como mediadores entre infección y parto. (57).

Sin embargo los alcances de la infección intrauterina se proyectan también al SNC del feto. Experimentalmente la inyección de endotoxina produce daño en la sustancia blanca (58); la corioamnionitis con examen histopatológico de la placenta se asocia a un riesgo de 4.5 veces mayor para PC (10) y recientemente en la clínica se ha documentado el rol de la infección intrauterina en la patogénesis de la leucomalacia periventricular (59 - 60).

La leucomalacia periventricular (LP) es una lesión de la sustancia blanca de los ventrículos laterales estrechamente asociada a parálisis cerebral y que tiene 2 formas: a) lesión cavitaria o quística que se asocia a PC en 62-100% de los casos b) ecodensidades no cavitarias que se asocian a PC en 8-17% de los casos, y es la forma moderada de un espectro con riesgo de impedimento motor menos grave (61, 62).

LP se presenta en 7-25% de neonatos pretérmino menores de 1500 gramos, no se ha definido su etiología, como factores clínicos de riesgo se citan prematuridad, asfixia, sepsis y ventilación mecánica; se desarrolla en 7 días ex-útero o in-útero (62, 63). Leviton (64) planteó que la infección fetal estimula el sistema inmunológico feto-placentario, activándose la red de citokinas (Interleukina 1-6, Factor de

necrosis tumoral) uno de los cuales actuaría como mediador de daño neuronal en la sustancia blanca. Postuló 4 mecanismos: a) induciendo hipotensión fetal e isquemia cerebral, b) estimulación de factor tisular que activa el sistema hemostático con necrosis secundaria por coagulación, c) liberación del factor de activación plaquetaria -detergente de membrana- con daño directo, d) efecto citotóxico directo sobre oligodendrocitos y astrocitos.

BH Yoon (65) estudió la citokina IL-6 en sangre de cordón en 156 prematuros 18 de los cuáles (11.5%) presentaron LP. IL-6 fué significativamente más alta en los casos con LP (sensibilidad 72%, especificidad 77%, y factor de riesgo independiente en análisis de regresión). Su conclusión es que la citokina IL-6 es un mediador de daño neurológico con LP posterior y su determinación en sangre de cordón identifica los casos en riesgo.

Establecido un enlace bacteriológico, inmunológico y bioquímico entre infección y daño se abre un potencial de prevención en la corioamnionitis del 3er trimestre.

Desprendimiento de placenta: la separación marginal de la placenta ocurre en 0.8% de los partos y el 60% de los casos evoluciona a parto prematuro y los factores de riesgo son la corioamnionitis, la hipertensión y el tabaquismo.

Hemodinámicamente debe considerarse como hemorragia feto-materna con anemia e hipotensión fetal y falla en su perfusión cerebral.

Gibbs (66) en un estudio controlado encontró 10 neonatos con LP en 29 desprendimientos placentarios y solo 3 en el grupo control. La edad gestacional y la distribución de eventos clínicos y riesgos fue similar en ambos grupos. Su conclusión es que el desprendimiento placentario es un factor de riesgo antenatal para LP.

Oclusión intermitente del cordón umbilical: produce bradicardia e hipotensión con daño del hipocampo (compresión prolongada) y con daño

cortical y de cuerpo estriado (compresión intermitente, repetitiva). (67, 68).

Esta evidencia experimental concuerda con los hallazgos clínicos de Schifrin en 44 niños con parálisis cerebral, cuyos embarazos cursaron con oligoamnios asociado a retardo del crecimiento intrauterino o embarazo prolongado (69, 70).

Utilizando como criterio de daño la ausencia fija de variabilidad de la frecuencia cardíaca con ME, el autor logró precisar: a) el momento de la injuria-antenatal-período de dilatación precoz o avanzado-período expulsivo, b) separó cronológicamente el momento del daño de la asfixia posterior que sobrevino en la mitad de los casos y c) aisló casos de daño sin asfixia posterior.

La relación entre PC y compresión del cordón es: episodios no reconocidos de compresión intermiten-

te del cordón en el contexto clínico de oligoamnios producen isquemia de perfusión - no asfixia global - con daño neuronal selectivo en el origen del X par, explicando así la ausencia de variabilidad de la frecuencia cardíaca en los 44 fetos y la secuela neurológica posterior (PC).

En una pequeña serie reciente de 5 casos de hemorragia fetal intracraneana con diagnóstico in útero por ultrasonido (71); para 3 de los casos el único mecanismo postulado por los autores fué la compresión intermitente del cordón con isquemia de perfusión y hemorragia.

La conclusión es que el daño neurológico fetal precedente al parto puede desarrollarse tardíamente en la gestación y que el oligoamnios es un factor de riesgo significativo. Es un mecanismo diferente de daño, identificable y con potencial de prevención.

EVENTOS PERINATALES Y DAÑO NEUROLOGICO

CONCEPCION

PRENATAL PRECOZ

PRENATAL TARDIO

PERIODO DE DILATACION

PERIODO EXPULSIVO

NEONATAL



-Infección
-Prematurez
-Embarazo Prolongado
-Retardo De Crecimiento
-Mecánica: *Oligoamnios*
Posición Posterior
Duración Del Parto
Compresión De Cordón
Contracciones Uterinas

Asfixia-Isquemia
Errores Innatos Del Metabolismo

COMENTARIO :

1. Prevención: la prevención de PC es aún limitada e inespecífica.

La clave estratégica es la prevención del parto prematuro en el cual hay dos pasos fundamentales: a) el diagnóstico y tratamiento agresivo (precoz - rápido) de la infección intraamniótica, b) pesquisa precoz y tratamiento específico de la vaginosis bacteriana. La prevención de prematuridad por infección implica prevenir daño por infección.

El daño por infección intrauterina del 3er. trimestre es por tanto potencialmente prevenible.

Es prevenible el daño secundario a asfixia intraparto grave y/o neonatal con diagnóstico y tratamiento oportunos. (76). También es prevenible el daño por oclusión del cordón umbilical en oligoamnios (en RCIU, embarazo prolongado y aún en trabajo de parto normal con membranas rotas y oligoamnios). En estos casos se requiere medidas para diagnóstico y tratamiento de un cordón vulnerable.

No son prevenibles: el daño en anomalías congénitas, el daño en infección congénita del SNC, en errores innatos del metabolismo y en compresión del cordón en embarazo de bajo riesgo.

2. Trauma obstétrico: hemos excluido el trauma como causal de daño ya que debe considerarse virtualmente eliminado con el incremento de cesáreas para el parto en nalgas, la atención cuidadosa del parto de prematuros y la restricción en el uso del forceps.

El descenso del parto vaginal instrumental ha llevado al forceps a un círculo vicioso de pocas oportunidades y escasa supervisión con déficit tanto en la capacitación del especialista como en la transmisión generacional de la técnica.

Actualmente no hay controversia en el uso del forceps bajo, pero si la hay con el forceps medio (72, 73) ya que las numerosas variables confundentes del evento hacen prácticamente imposible su evaluación (74).

Sin embargo hay consenso que para casos adecuadamente seleccionados, una técnica meticulosa utilizada por un obstetra entrenado que sigue las reglas y conoce sus limitaciones minimiza el riesgo de daño. Por ésta razón la instrucción y supervisión adecuada deben incrementarse en los programas de formación y son básicos en la prevención del daño neurológico (74).

3. Consideraciones médico- legales: es opinión corriente en la sociedad que el daño neurológico ocurre en los eventos del parto lo cual predispone al conflicto médico-legal. (77). Sin embargo, plantear daño neurológico intraparto por responsabilidad médica requiere demostrar: a) que ha ocurrido un quiebre en el estándar de cuidado que el médico obligadamente debe proporcionar a su paciente b) que ese quiebre produjo directamente el daño. Su antítesis está en la realidad de que en muchos casos la PC ocurre por eventos antenatales o durante la gestación. La identificación y manejo adecuado de los riesgos de daño debe complementarse con asesoría en la discusión y decisión en casos complejos, registro minucioso de problemas y planes, consentimiento informado de procedimientos, protocolo operatorio y estudio histopatológico de placenta previniendo así inconsistencias o debilidades en la relación médico-paciente.

El uso de nuevas técnicas como ultrasonido, dopplercolor, resonancia nuclear magnética, espectroscopía, biología molecular, - aplicados al estudio del SNC en el período perinatal-, están entregando actualmente nueva información que permitirá conocer mejor tanto la etiología, mecanismos y momento del daño como eventuales medidas de prevención.

NIH ha declarado los 90 como La Década del Cerebro.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathanielz P. "Baby's computer: The Brain" Chapter 8 En: Life before birth and a time to be born Nathanielz P. W foreward by Sir Graham Liggins (eds) New York Promethean Press, 1992, 115 - 135.

2. Stanley F.J. Cerebral Palsy: implications for perinatal care. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1994, 73 : 5-9.
3. Pharoah, POD, Cooke, T, Rosenbloom, I, Cooke, RWI. Trends in birth prevalence of Cerebral Palsy. *Arch. Dis. Child.* 1987, 62 : 379-384.
4. Paneth M. The frequency of cerebral palsy. *The Epidemiology of the cerebral palsy Oxford Simp*, 1984, 1146-1156.
5. Stanley, FJ, Watson, L. The cerebral palsies in Western Australia: Trends, 1968 to 1981. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1988, 158 : 89-93.
6. Hagberg B, Hagberg G, Olow J. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993, 82: 387-393.
7. Seminario de Parálisis Cerebral. Instituto de Rehabilitación Infantil Santiago. Sociedad Pro-Ayuda al Niño Lisiado 1986, 7 - 29.
8. Towbin A.: Obstetric malpractice litigation : The pathologist's point of view *Am J. Obstet Gynecol* 1986, 159: 923.
9. Nelson K., Ellenberg J.: Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy or seizure disorders. *JAMA* 1984, 291: 1843.
10. Nelson K., Ellenberg J.: Antecedents on cerebral palsy: Multivariate analysis of risk in England *J. Med* 1986, 315: 81.
11. Blair E., Stanley F J.: Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J. Pediatrics* 1988, 112: 595.
12. Naeye R L: « Origins of cerebral palsy» *Am J. Dis Child* 143: 1154, 1989.
13. Bhushan V. Paneth M. Kialy J L. Impact de improved survival of very low birth weight impacts on recent secular trends in the prevalence of cerebral palsy. *Pediatrics* 1993, 91: 1094-1100.
14. Volpe J J: *Neurology of the newborn.* Ph. Sanders, p 180. 1981
15. Low J A: The contributions of fetal-newborn complications to motor and cognitive deficits. *Dev Med Child Neurol* 1989, 27: 578-587.
16. Beard, RW, Rivers, RPA. Fetal Asphyxia in Labour. *Lancet.* 1979, 2: 117-119.
17. Quilligan, EJ, Paul, RH. Fetal Monitoring: Is it worth it? *Obstet Gynecol* 1975, 45: 96-100.
18. Paul, RH, Huey, JR, Yeager, CF. Clinical Fetal Monitoring, its effect on 166. caesarean section rate and perinatal mortality: five year trends. *Postgrad Med* 1977, 61, 160-166.
19. Paul, RH, Hon, EH. Clinical fetal monitoring and its effect on perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1974, 118: 529-533.
20. Paul, RH, Gauthier, RJ, Quilligan, EJ. Clinical fetal monitoring-the usage and relationships to trends in caesarean delivery and perinatal mortality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980, 59: 289-295.
21. Haverkamp, AD, Thompson, HE, McFee, JG, and Cetrulo, C. The evaluation of continuous fetal heart rate monitoring in high-risk pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1976, 125: 310-320.
22. Haverkamp, AD, Orleans, M, Langedoerfer, S, McFee, J, Murphy, J, and Thompson, HE, a controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal Am J Obstet Gynecol. 1979, 134: 399-408.
23. Kelso, IM, Parsons, RJ, Lawrence, GF, Arora, SS, Edmunds, DK, and Cooke, ID. An

- assessment of continuous fetal heart rate monitoring in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1978, 131: 526-532.
24. Leveno, KJ, Cunningham, FG, Nelson, S, Roark, M, Williams, ML, Guzick, D, Dowling S, Rosenfeld, CR, and Buckley, A. A prospective comparison of selective and universal electronic fetal monitoring in 34,995 pregnancies. *N. Eng J Med* 1986, 315: 615-619.
 25. Luthy, DA, Shy, KK, Van Bell, G, Larson, EB, Hughes JP, Benedett, TJ, Brown, ZA, Effer, S, King, JF, and Stenchever, MA. A randomised trial of electronic fetal monitoring in premature labour. *Obstet Gynecol* 1987, 69: 687-695.
 26. MacDonald, D, Grant, A, Sheridan-Pereira, M, Boylan, P, and Chalmers, I. The Dublin randomised controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 1985, 152: 524-539.
 27. Mahomed, K, Nyoni, R, Mulambo, T, et al. Randomized controlled trial of Intrapartum fetal heart rate monitoring. *British Medical Journal.* 1994, 308: 497-500.
 28. Neldam, S, Osler, M, Hansen, P.K et al. Intrapartum fetal heart rate monitoring in a combined low and high risk population: A controlled clinical trial *European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology.* 1986, 23: 1-11.
 29. Renou, P, Chang, A, Anderson, I, Wood, C. Controlled trial of fetal intensive care. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1976, 126: 470-76.
 30. Wood, C, Renou, P, Oats, J et al. A controlled trial of fetal heart rate monitoring in a low risk obstetric population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1981, 14 : 527-534.
 31. Vintzileos, A.M et al A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation *Obstetrics and Gynaecology.* 1993, 81 899-907.
 32. Kirkwood, K, Shy , K, Luthy, DA, et al Effects of electronic fetal heart rate monitoring as compared with periodic auscultation, on the neurological development of premature infants. *N Eng J Med* 1990, 322: 588-93.
 33. Grant, A, O'Brien, N, Joy, MT, et al Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum fetal monitoring. *Lancet* 1989, 2: 1233-1236.
 34. Pello LC, Rosevear SR. Dawes G S. Computerized fetal heart rate analysis in labor *Obstet Gyneocol* 1985, 152: 524-539.
 35. Dawes G S. Rosevear S R, Pello L C. Computerized analysis of episodic changes in fetal heart rate variation in early labor *Am J . Obstet Gynecol* 1991, 165: 681-624.
 36. Spencer J AD and Jhonson P Fetal heart rate variability changes and fetal behavioural cycles during labor *Br J. Obstet Gynecol* 1986, 93 : 314-321.
 37. Thorp J A, Sampen J, Parisi. Routine umbilical cord blood gas determinations *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161: 600.
 38. Winkler C L et al, Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical arterial acidemia. *Am J. Obstet Gynecol* 1991, 164: 367.
 39. Yoemens E R. et al, Umbilical cord pH, pCO₂ and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. *Am J. Obstet Gynecol* 1985, 141: 798.
 40. Dennis J., Johnson P., Mutah L. Acid-base status at birth and neurodevelopments at four and one half years *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161: 213.

41. Ruth V, J. Raiva K O: Perinatal brain damage: Predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score Br. Med J. 1988, 297: 24 .
42. Marrin M , Paes B A: Birth asphyxia. Does the Apgar score have diagnostic value? Obstet Gynecol 1988, 72: 120.
43. Marlow M.: Do we need and Apgar score? Arch Dis Child 1996, 65: 765.
44. Sykes G S et al: Do Apgar score indicate asphyxia? Lancet 1986, 1 : 494.
45. Nelson K B. Ellenberg J H : Apgar scores as predictor of chronic neurologic disabilities Pediatrics 1981, 68: 36.
46. American College of Obstetricians and Gynecologist. Fetal and Neonatal neurologic injury Wasghinton: ACOG, 1992 jan, ACOG technical bulletin N° 163.
47. Williams C, Mallard C, Tau W: Pathophysiology of perinatal asphyxia. Clinics in Perinatology 1993, 202: 305.
48. Ment L, Duncan C, Ehrenkranz R: Intraventricular Hemorrhage of the Preterm Neonate. Seminars in Perinatology. 1987. 112: 132 - 141.
49. Ment L, Duncan C, Ehrenkranz R: Perinatal Cerebral Infarction. Seminars in Perinatology. 1987, 112 : 142-154.
50. Vannucci RC, Lyons D: Regional cerebral flow during hipoxia-ischemia in immature rats. Stroke. 1988. 19: 245,
51. Vinzileos AM, Fleming AD, Scorza WE: Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. Am J Obstet Gynecol 1991, 165:707.
52. Soothill PW, Nicolaidis KH, Campbell S: Prenatal asphyxia, hyperlactemia, hypoglicemia and eritroblastosis in growth retarded fetus. Br Med J 1987, 294: 51.
53. Takashima S, Mito T, Ando Y: Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhage in preterm infants. Brain Dev 1986, 8: 25-30
54. Reilly PM, Shiller HJ, Bulkley GB: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 1991, 161: 488-503.
55. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC: Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. J Apple Physiol 1991, 71: 1185-1195.
56. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC: The use of the calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. Develop Med Child Neurol 1990, 32: 567-574.
57. Romero R. The Role of Sistemic and Intrauterine Infection in Preterm Labor. Chapter 4. En: Preterm Birth. Fuchs A., Fuchs F. Stubblefield L. New York Mac-Graw Hill Inc. 1993, 97 - 129.
58. Gilles FH, Averill D, Kerr CS. Neonatal endotoxin encephalopathy. Ann Neurol 1977; 2:49- 56.
59. Verma U, Tejani N, Klein S, et al. Obstetrical antecedents of neonatal preventricular leukomalacia (PVL). Am J. Obstet Gynecol 1994; 170 : 264 (A1).
60. Bejar R, Wozniak P, Allard M, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. Preterm infants. Am J Obstet Gynecol 1988; 159 : 357 - 63.
61. Trounce J. Q., Rutter N, Levene M: Periventricular leucomalasia and intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. Arch Dis Child 1986, 61: 1196-2202.

-
62. Graham M. et al. Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: Prospective ultrasound study. *The Lancet* 1987. Sep. 12, . 593 - 596.
63. Trounce J.Q, et al: Clinical risk factors and periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child.* 1988, 63: 17 - 22.
64. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor The missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993; 35 : 553 - 8.
65. Yoon BH, Romero R, Kim Cj, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J. Obstet Gynecol* (inpress).
66. Gibbs J. Weindliny A. Neonatal intracranial lesions following placental abruption. *Eur. J. Pediat* 1994, 153: 195 - 197.
67. Myers RE: Fetal asphyxia due to umbilical cord compression. Metabolic and brain pathologic consequences. *Biol Neonate* 1975, 26: 21-43.
68. Mallard EC, Gunn AJ, Williams CE: Umbilical cord occlusion causes cerebral damage in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167: 1423-1430.
69. Schifrin B, Shields J: Fetal heart rate patterns and the timing of fetal injury. *Journal of Perinatology* 1994, 143: 174-181.
70. Shields J, Schifrin B: Perinatal antecedents of cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 1988, 71: 899-904.
71. Achiron R, Hamiel O, Reichman B: Fetal intracranial hemorrhage: clinical significance of in utero ultrasonographic diagnosis. *Br J of Obstetrics and Gynecology* 1993, 100:995-999.
72. Friedman E. A. Mid Forceps Delivery: No? *Clin. Obstet. Gynecol.* 1987; 30 (1) 93 - 105.
73. Hayashi RH, Mid Forceps Delivery : Yes? *Clin Obstet Gynecol* 1987;30 (1). 90 - 92.
74. Schifrin BS: Polemics in Perinatologys: Disengaging forceps *J. Perinatal* 1988; 8 (3): 242 - 245.
75. Healy DL and Laufe LE Survey of obstetrics forceps training in North American in 1981. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151 (1): 54 - 58.
76. Richmond S., Niswander K., Snogross C. The Obstetric Management of Fetal Distress and its Association with Cerebral Palsy. *Obstet. Gynecol.* 1994, 83: 643-646.
77. Montoya D., Rosmanich A., Velásquez V., López J. Querellas por responsabilidad médica en Chile, según especialidad. *Rev. Med. de Chile.* 1993; 121: 396-402.