



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**“EFICACIA DE LA ERITROPOYETINA PARA LA PREVENCIÓN DE CRISIS
CONVULSIVAS EN PACIENTES CON ASFIXIA NEONATAL”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIZACION EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. NESTOR FRANZ CHOY MUÑOZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO

Ciudad Universitaria, Cd. Mx FEBRERO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO DEL TRABAJO

“EFICACIA DE LA ERITROPOYETINA PARA LA PREVENCIÓN DE CRISIS CONVULSIVAS EN PACIENTES CON ASFIXIA NEONATAL”

Autor: Dr. Nestor Franz Choy Muñoz
Residente de segundo año de NEONATOLOGÍA

Vo. Bo.
Dr. Guadalupe Cecilia López Anacleto

Profesor Titular del Curso de Especialización en Neonatología

Vo. Bo.
Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación

TÍTULO DEL TRABAJO

“EFICACIA DE LA ERITROPOYETINA PARA LA PREVENCIÓN DE CRISIS CONVULSIVAS EN PACIENTES CON ASFIXIA NEONATAL”

Autor: Dr. Nestor Franz Choy Muñoz
Residente de segundo año de NEONATOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO
JEFA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

DEDICATORIA

A mi esposa Hilda, a mis hijas Ilian y Grettel por el sacrificio realizado, por el amor, por el tiempo y la paciencia que me han brindado.

A mis padres y hermanos por su amor y apoyo incondicional.

A mis maestros y amigos que me han brindado su amistad e impulsado a crecer como profesionista y persona.

Porque sigo creyendo que vale la pena.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros (as) y amigos (as) de posgrado por su apoyo constante y por la amistad brindada en estos dos años.

Al Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” y a todo el grupo humano que ahí labora, que me hicieron sentir parte de una familia.

Agradezco a la Dra. Cecilia López y al Dr. Sergio Carrillo, jefes del servicio de Neonatología del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” por la confianza que me otorgaron para cursar esta subespecialidad.

A mis queridos docentes y algunos de ellos amigos, por la paciencia y sabiduría compartida.

A mi amiga, mi compañera de este camino, que durante este posgrado fue de gran apoyo, consuelo y consejera, Tere.

También para todos los niños enfermos de este hospital que nos dieron la oportunidad de ayudarles. Mi agradecimiento también para con sus padres o tutores.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad brindada de crecer como profesional.

Y a todos quienes intervinieron de una u otra manera durante estos dos años, apoyándome, ayudándome, guiándome y creyendo en mí.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La Asfixia Neonatal es una de las principales causas más frecuente de lesión cerebral en los recién nacidos. El cerebro del neonato, por su alta tasa metabólica y la inmadurez de sus defensas, es particularmente vulnerable a numerosos factores implicados en esta lesión: como la acumulación intracelular de cationes, la toxicidad del glutamato, los radicales libres, el óxido nítrico y citocinas, además de alteración en el desarrollo y maduración de oligodendrocitos y producción de mielina. Por lo tanto, es necesario un tratamiento multifactorial para reducir el daño neurológico, aunque únicamente la hipotermia es el estándar que ha probado ser eficaz, sin embargo, con el empleo de eritropoyetina se han obtenido resultados prometedores a corto, mediano y largo plazo. A su vez, el manejo debe ser dirigido a minimizar el daño cerebral para preservar la homeostasis, evitando la aparición de hiperoxia o hipoxia, hipocapnia o hipercapnia, hipoglicemia, hipotensión, hipertermia o convulsiones de aparición en el periodo de ventana.

OBJETIVO. Identificar la eficacia de la eritropoyetina para la prevención la aparición de crisis convulsivas en recién nacidos con Asfixia Neonatal. Nuestra hipótesis fue que el tratamiento con eritropoyetina es eficaz para la prevención de crisis convulsivas en pacientes con Asfixia Neonatal. **MÉTODO.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo estudiamos 36 recién nacidos que ingresaron a la UCIN del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” con diagnóstico de Asfixia Neonatal que nacieron en el período comprendido del 1 de marzo al 30 de noviembre del 2018. **RESULTADOS.** En el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”, nacieron 2837

pacientes en el año 2018, de los cuales 1969 nacieron entre el 01 de marzo al 30 de noviembre de 2018, ingresaron a la UCIN 284 pacientes (14.4%), con una incidencia 31.6 casos al mes. Se ingresaron a la UCIN 36 casos con diagnóstico de Asfixia Neonatal, se excluyeron 27 pacientes (75%) de acuerdo con los criterios de exclusión y eliminación, 1 caso se trasladó a otra unidad, 14 casos no cumplieron con los criterios de Asfixia Neonatal por gasometría ni se les administró eritropoyetina, 3 casos que si cumplían con los criterios gasométricos de Asfixia Neonatal pero que no se les administró eritropoyetina y 9 casos de los cuales sí se les administró eritropoyetina pero que no cumplieron con los criterios gasométricos de Asfixia Neonatal, por lo tanto, 9 casos sí cumplieron con los criterios gasométricos para Asfixia Neonatal y también se les administró eritropoyetina. De los 9 casos a estudiar, ninguno presentó crisis convulsivas durante su estancia hospitalaria. Se estudiaron 6 niños (66.7%) y 3 niñas (33.3%). La mayor frecuencia de edad materna fue del grupo entre 15 a 20 años y 21 a 35 años con 4 casos cada uno (44.4 %). Los 9 casos fueron de término (100 %). De los pacientes estudiados, 7 casos (77.8 %) fueron evaluados con peso adecuado para la edad gestacional. Las alteraciones secundarias a la Asfixia Neonatal más frecuentes fueron: a nivel pulmonar con 7 casos (77.8 %) y un caso para los sistemas cardiovascular / renal / hepático y neurológico, respectivamente. La estancia hospitalaria mínima fue de 4 días, mientras que la máxima fue de 29 días, con un promedio de 12.2 días, con t de student 0.446. En cuanto a la edad gestacional, se tuvo como mínimo 37 semanas y máximo 42 semanas, con un promedio de 40.3 semanas de edad gestacional, con una t de student 0.0065. También, 5 casos (55.6 %) fueron producto de madre primigesta. Los antecedentes más frecuentes relacionados a

pacientes con Asfixia Neonatal fueron 2 casos con líquido amniótico meconial (22.2%), 1 caso (11.1%) se obtuvo con fórceps, 1 caso (11.1 %) presentó al nacimiento circular de cordón apretado a cuello, 1 caso con antecedente de madre con preeclampsia con datos de severidad, 1 caso (11.1 %) con período expulsivo prolongado, 1 caso (11.1%) con falta de progreso de trabajo de parto y 2 casos (22.2%) no tuvieron antecedentes. Los 9 pacientes se fueron de alta a domicilio, la mortalidad se registró en cero. Sin embargo, se obtuvieron los siguientes resultados en comparación con los casos a los cuales se les administró eritropoyetina y a los que no se les administró eritropoyetina: no se presentaron casos con crisis convulsivas en los pacientes con Asfixia Neonatal, sin embargo, 2 casos presentaron crisis convulsivas que no cumplieron diagnóstico gasométrico de Asfixia Neonatal, pero que sí tuvieron afectación metabólica importante, los niveles en promedio de creatinina fue 0.758 vs 0.93, TGO 45.8 vs 143.7, TGP 25.8 vs 38.5, alteración digestiva 0.11 vs 0.29, estancia hospitalaria 12.2 vs 20.14 días, tasa de mortalidad 0 / 1000 RNV, sin embargo, se presentó en un caso la mortalidad posiblemente secundaria a alteraciones metabólicas secundarias.

CONCLUSIONES. Existe una relación entre nuestro estudio y la literatura revisada en donde la eritropoyetina intravenosa a dosis de 1000 Ui/kg dosis tiene eficacia para evitar la presencia de crisis convulsivas clínicas en las primeras 48 horas de vida, además de que disminuye el tiempo de estancia hospitalaria, los niveles de creatinina, TGO y TGP, alteración digestiva, además de que, la tasa de mortalidad se mantuvo en cero. El riesgo de Asfixia Neonatal se presentó más en paciente que nacieron por vía vaginal, en recién nacidos de término, con peso adecuado para la edad gestacional, del sexo masculino. Se observó que el sistema más afectado fue

el respiratorio, sin embargo, la necesidad de administración de apoyo ventilatorio fue por un tiempo no prolongado. No se relacionó con la edad materna, ni el peso. Por lo tanto, es de utilidad en la práctica clínica la administración de eritropoyetina a dosis mencionada en recién nacidos con diagnóstico de Asfixia Neonatal.

Palabras clave. Asfixia Neonatal, neuroprotección neonatal, eritropoyetina, hipotermia.

INDICE

1. MARCO TEORICO	12
1.1. PARTICULARIDADES DEL RECIÉN NACIDO	15
1.2. MUERTE CELULAR EN LA ASFIXIA PERINATAL	17
1.3. MANIFESTACIONES CLINICAS DE ASFIXIA PERINATAL / ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA	22
1.4. ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCIÓN	29
1.5. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN ASFIXIA PERINATAL	33
1.6. MARCO REFERENCIAL	39
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	43
3. JUSTIFICACION	44
4. HIPOTESIS	44
5. OBJETIVOS	45
5.1. GENERAL	45
5.2 ESPECIFICOS	45
6. METODOLOGÍA	46
6.1 DESCRIPCION DEL UNIVERSO	46
6.2 VARIABLES	48
6.3 DISEÑO DEL ESTUDIO	52
6.4 ANALISIS ESTADÍSTICO	53
7. ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	54
8. ANALISIS DE RESULTADOS	57
9. DISCUSIÓN	67
10. CONCLUSIONES	73
11. RECOMENDACIONES	77
12. BIBLIOGRAFIA	79

13. ANEXOS.	
ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	83
ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	86
ANEXO 3. VARIABLES	87
ANEXO 4. ILUSTRACIONES	88

1. MARCO TEÓRICO

En la transición de la vida fetal a neonatal hay periodos de hipoxia e isquemia transitorios que, si se prolongan por alguna causa, pueden conducir un déficit energético multiorgánico que dará lugar a Asfixia Perinatal (APN). Pese a los recientes avances de la neonatología y la perinatología, esta entidad es todavía una de las cuatro causas más importantes de mortalidad en el periodo neonatal, junto con la prematurez, las infecciones y las malformaciones congénitas. En países desarrollados la incidencia de asfixia perinatal se encuentra entre 1 y 8 por cada 1000 nacidos vivos y en países subdesarrollados alcanza 26 por cada 1000 nacidos vivos¹⁹. La incidencia también varía con la edad gestacional, siendo en el recién nacido de término de 0.5%, mientras en los recién nacidos de menos de 30 semanas la cifra se eleva a 50%³³. Hasta el 60% de los recién nacidos con Asfixia Neonatal mueren y el 25% de los sobrevivientes quedan con alguna discapacidad significativa¹. En México no se cuenta con estudios epidemiológicos amplios que den cuenta de la frecuencia y gravedad con la que se presenta la Asfixia Neonatal y Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI), sin embargo, suponemos que se comporta como el resto del mundo^{1,18}. En el ámbito mundial, aproximadamente 1 millón de niños fallece cada año por APN y otro millón queda con discapacidades permanentes por afectar al sistema nervioso central^{1,2}.

La asfixia puede ocurrir antes, durante y después de nacimiento, se manifiesta principalmente con dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones, depresión del tono muscular y disminución de

reflejos. Aproximadamente los eventos de hipoxia se presentan en un 5% al inicio del trabajo de parto, el 85% durante el parto y el 10% restante durante el período neonatal. Entre los antecedentes perinatales que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de asfixia se encuentran: alteración de movimientos fetales, prueba sin estrés, perfil biofísico fetal, frecuencia cardíaca fetal anormal, sufrimiento fetal agudo, líquido amniótico meconial, trabajo de parto prolongado, distocias fetales, síndrome de aspiración de meconio, anemia fetal, malformaciones fetales, oligohidramnios, parto instrumentado, enfermedad hipertensiva del embarazo, uso de oxitocina en cualquier momento del trabajo de parto y Apgar bajo al nacer^{3,4,5}.

El parto vaginal se ha asociado con hemorragia intraventricular y Leucomalacia periventricular debido a que el cráneo es fácilmente deformable, sobre todo en recién nacidos prematuros, llevando a la idea que el parto por cesárea podría reducir estas complicaciones. Los recién nacidos prematuros tardíos (entre las 34 y 37 semanas de gestación), muestran un mayor riesgo de presentar retardo del desarrollo físico y de trastornos sutiles del desarrollo, retrasos del desarrollo, parálisis cerebral, retardo mental y convulsiones en la niñez temprana respecto a los niños nacidos a término³³.

A largo plazo la EHI se puede traducir en parálisis cerebral, con o sin retraso mental, en alteraciones del aprendizaje o epilepsia¹. Por lo tanto, esta encefalopatía es la causa más frecuente de lesión cerebral en recién nacidos. En la Guía de Práctica Clínica IMSS-632-13, se menciona que el Comité del Feto y del Recién Nacido de la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Ginecología y

Obstetricia establecieron desde 1996 que para considerar el diagnóstico de Asfixia Neonatal se deben cumplir las siguientes condiciones: a) acidosis metabólica o acidosis mixta pH <7 en muestra de sangre de cordón umbilical; b) Apgar menor o igual de 3 a los 5 minutos; c) alteraciones neurológicas y/o disfunción multiorgánica. Si bien algunas escalas se han relacionado con pronóstico desfavorable, por ejemplo, los neonatos con calificaciones de Apgar 0, 1 y 2 a los 10 minutos tienen 76%, 82% y 80% respectivamente de posibilidades de discapacidad o muerte¹⁸.

Las estrategias de neuroprotección posibles para la Asfixia Neonatal dependen de varias circunstancias: a) la existencia de una “ventana terapéutica”, definida como el lapso (entre 6 a 100 horas) que transcurre desde el accidente hipóxico-isquémico hasta la activación de los mecanismos que regulan la muerte neuronal tardía^{2,3,4,20} (Figura 1); b) la enorme dificultad para reconocer, con precisión, el inicio de la asfixia perinatal, así como para prever cuáles de los niños afectados están en riesgo de padecer secuelas significativas o de morir; c) la dificultad de conseguir un número suficiente de estos niños, con cierta homogeneidad, que permita realizar ensayos clínicos acerca de estrategias de neuroprotección, con un margen adecuado de significación estadística⁴.

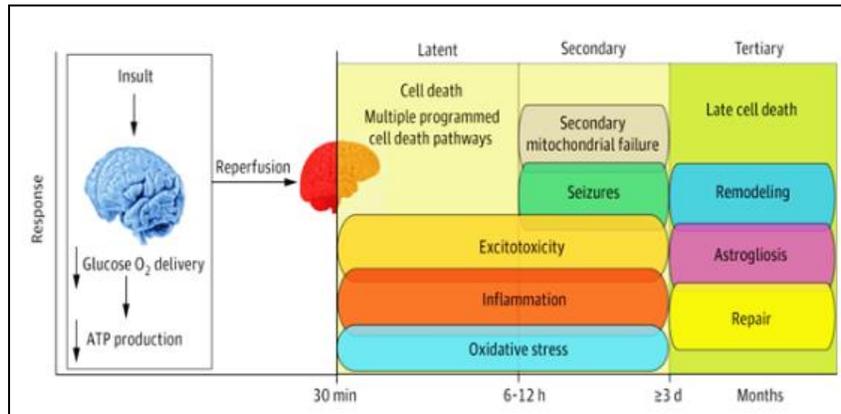


FIGURA 1. Patofisiología de la encefalopatía hipóxica isquémica. Tomado de (23).

1.1. PARTICULARIDADES DEL RECIÉN NACIDO

El cerebro del recién nacido, debido a su inmadurez y a su rápido crecimiento, tiene peculiaridades que le hacen vulnerable ante determinadas condiciones patológicas, incluyendo:

- El periodo neonatal se caracteriza por una mayor sensibilidad pos-sináptica a los neurotransmisores, por lo que un estímulo excesivo por un neurotransmisor, como el glutamato (que por otra parte es necesario para los procesos de maduración), produce una respuesta más intensa y prolongada que en el cerebro maduro.
- El proceso de crecimiento rápido implica una alta tasa metabólica y de extracción de oxígeno, por lo que el cerebro del neonato es menos resistente a la hipoglucemia y a la hipoxia-isquemia; además, los mecanismos de

recaptación de glucosa son aún inmaduros, por lo que la hipoglucemia es particularmente dañina.

- Las células gliales tienen un metabolismo férrico acentuado, por lo que la carencia relativa de antioxidantes les hace muy susceptibles al efecto de los radicales libres.
- La plasticidad del cerebro en desarrollo se basa en gran medida en procesos apoptóticos controlados, lo que predispone al predominio de factores pro-apoptóticos tras situaciones de daño cerebral.
- El flujo sanguíneo cerebral (FSC) del neonato tiene un rango de autorregulación más limitado que en edades posteriores y esta limitación es mayor cuanto menor es la edad gestacional. El FSC es además dependiente de una actividad endotelial normal, que se pierde rápidamente durante hipoxia moderada. La circulación cerebral es terminal, la distribución arterial inmadura, y el acoplamiento metabolismo-microcirculación es intenso y con grandes diferencias regionales. Esta variación geográfica determina también que las distintas zonas del cerebro neonatal muestren diferente vulnerabilidad a la asfixia. Cuando la disminución del flujo sanguíneo cerebral es moderada, las arterias cerebrales derivan el flujo sanguíneo de la circulación anterior a la circulación posterior para mantener adecuada perfusión del tronco encefálico, cerebelo y ganglios basales, en consecuencia, el daño se produce en la corteza cerebral y las áreas de cuenca de los hemisferios cerebrales. Por otro lado, cuando la hipoxia aguda causa una abrupta disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que produce

es la lesión de los ganglios basales y del tálamo^{1,18,19}. El retardo del crecimiento intrauterino produce hipoflujo placentario y, por ende, disminución del flujo cerebral³³.

Todas estas particularidades dan lugar a diferencias fisiopatológicas en la APN (aunque la afección sea global las lesiones sean focales) y a las respuestas a los tratamientos instituidos, lo que predispone a una mejor respuesta en la aplicación de neuroprotectores en los recién nacidos que en los adultos^{5,6,7}.

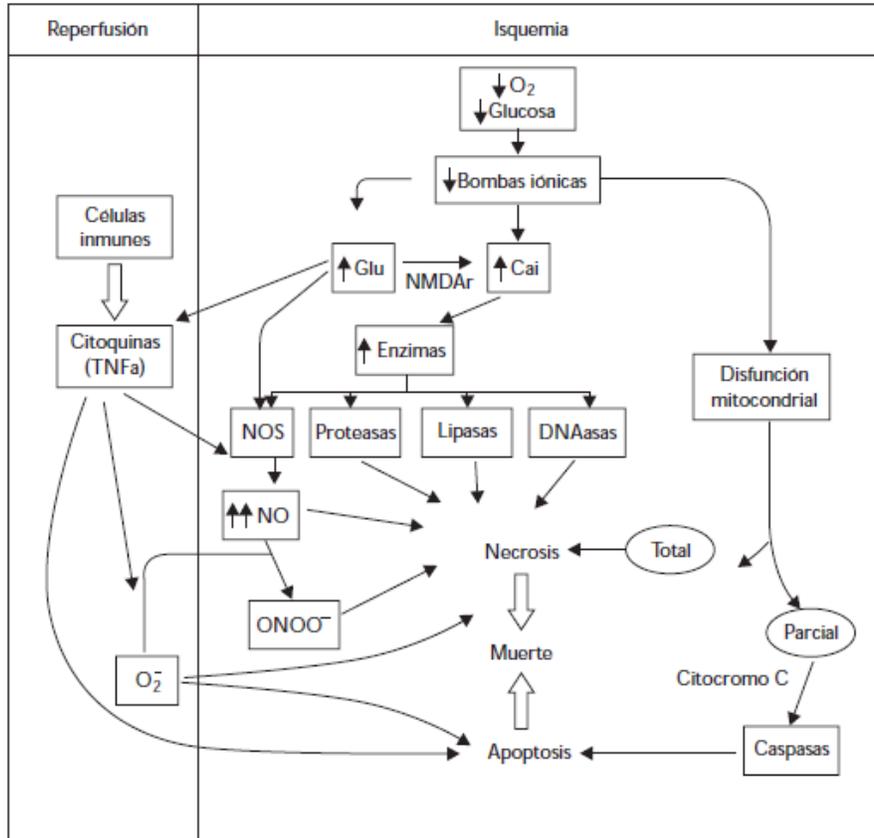
1.2 MUERTE CELULAR EN LA ASFIXIA PERINATAL

El acontecimiento determinante de lesión cerebral es la depleción energética que ocurre en dos fases: una inmediata, seguida de un período de aparente recuperación; y otra tardía, tras la reperfusión, proporcional a la primera fase: la que tiene un alto valor pronóstico al relacionarse con la puesta en marcha de procesos de muerte neuronal tardía. La disminución del flujo sanguíneo cerebral se reduce al suministro de oxígeno y glucosa al cerebro, lo que conduce como resultado a un metabolismo anaeróbico, con esto, se disminuye la adenosina trifosfato y aumenta el ácido láctico. El agotamiento de trifosfato de adenosina reduce el transporte transcelular y conduce a la acumulación intracelular de sodio, agua y calcio. Cuando la membrana se despolariza, las emisiones celulares de glutamato aminoácido excitador, y los canales de flujo de calcio en la célula a través de receptores de N - metil - D- aspartato (NMDA) se cierran. Esta cascada de acontecimientos perpetúa la lesión en un proceso denominado excitotoxicidad. La peroxidación de los ácidos grasos libres por los radicales libres de oxígeno conduce a más daño celular. La

culminación de la insuficiencia de energía conduce a una acidosis láctica, la liberación de glutamato, la peroxidación de lípidos, y los efectos tóxicos de óxido nítrico, que, conducen a la muerte celular a través de necrosis y activa las cascadas apoptóticas^{6,8}.

Según el momento de la lesión y el grado de la intervención médica, una recuperación parcial se produce durante los 30 a 60 minutos después de la lesión o **la fase primaria de la lesión**. Este parcial acomodamiento de recuperación es una fase latente de la lesión. **La fase latente** puede durar de 1 a 6 horas y se caracteriza por la recuperación del metabolismo oxidativo, la inflamación, y la continuidad de las cascadas apoptóticas activadas. Un deterioro secundario sigue a la fase latente en los recién nacidos con lesión moderada a severa. **La fase secundaria** de la lesión se produce dentro de aproximadamente 6 a 15 horas después de la lesión. El edema citotóxico, la excitotoxicidad y el fallo de energía secundaria con insuficiencia casi completa de la actividad mitocondrial caracterizan esta fase secundaria, lo que conduce a muerte celular y el deterioro clínico en los recién nacidos con lesiones moderadas a lesiones graves. Las convulsiones ocurren típicamente en la fase secundaria. **Una fase terciaria** ocurre durante los meses después de la lesión aguda e implica la muerte celular tardía, la remodelación del cerebro lesionado y la astrogliosis. Seguida de un periodo de aparente recuperación; y otra tardía, tras la reperfusión, proporcional a la primera fase: la que tiene un alto valor pronóstico al relacionarse con la puesta en marcha de procesos de muerte neuronal tardía^{2,3,9,20}.

FIGURA 2. Cadena de sucesos que determinan la muerte celular en la asfisia perinatal. GLU glutamato, NMDA receptor para N-metil-D-aspartato, NO óxido nítrico, NOS óxido nítrico sintetasa, ONOO⁻ perosidonitrito, O anión superóxido. Tomado de (1).



Como se muestra en la **FIGURA 2**, la disminución energética induce a la disfunción de las bombas iónicas para el Na^+ , K^+ , H^+ y Ca^{++} , dependientes de ATP, comprometiendo la polaridad de la membrana y permitiendo la acumulación intracelular de cationes (especialmente Na^+ y Ca^{++}) que causan edema citotóxico y una activación de sistemas enzimáticos como sintetasa de óxido nítrico (NO) y ciclo del ácido tricarboxílico^{2,3}. Asimismo, se produce una acumulación de purinas derivadas del metabolismo anaeróbico del ATP que serán el sustrato responsable de la generación de radicales libres durante la fase de reoxigenación⁷.

Los cambios metabólicos que acontecen durante la hipoxia-isquemia son complejos. Los periodos de hipoxia provocan cambios celulares específicos que afectan a la actividad enzimática, la función mitocondrial, la estructura citoesquelética, el transporte transmembrana y las defensas antioxidantes. Todo este conjunto de cambios va a predisponer a los tejidos a una amplificación del daño durante la fase de reoxigenación. Sin embargo, también durante la asfixia hay un incremento de la producción de radicales libres de oxígeno, atribuido a cambios en el funcionamiento de los componentes que integran la cadena respiratoria, especialmente el complejo citocromo oxidasa. A ello se une la inhibición de la actividad del superóxido dismutasa que impide la neutralización del anión superóxido, el radical libre más común⁸.

Todos estos procesos conducen a una alteración de la polaridad de la membrana neuronal provocando la liberación y acumulación de aminoácidos excitotóxicos como glutamato. El glutamato es una pieza decisiva que culmina en la lesión cerebral, de tal manera que, en modelos experimentales de encefalopatía hipóxica isquémica neonatal, hay una correlación directa entre niveles de glutamato acumulado y la destrucción celular cerebral. Además, el glutamato estimula la síntesis de TNF α e induce la expresión de la sintetasa inducible de NO (iNOS), dos factores lesivos de gran relevancia en esta encefalopatía. Este último efecto es de especial trascendencia ya que los receptores de glutamato y la NOS se co-expresan en las neuronas del cerebro inmaduro.

La acumulación intracelular de calcio determina la activación de varias enzimas (fosfolipasas, endonucleasas, proteasas y caspasas) que inducen daño estructural, agravan el déficit energético, aumentan el estrés oxidativo y participan en

mecanismos de apoptosis. Otro evento importante es la producción masiva de óxido nítrico por la inducción de la actividad de la NOS neuronal (nNOS) y especialmente la iNOS. Diversos factores, como citoquinas, glutamato o el exceso de calcio inducen la producción excesiva de Óxido Nítrico; en estas circunstancias, sí existen concentraciones elevadas de anión superóxido, como ocurre en la reperfusión, su asociación con el Óxido Nítrico genera un potente radical libre, el peroxinitrito^{2,3}. Además, el Óxido Nítrico en cantidades masivas agrava el fallo energético, bloqueando la cadena mitocondrial de manera irreversible, por consumir el glutatión, y lesionar el DNA⁸.

Por otra parte, ha crecido la relevancia que se da a la respuesta inflamatoria. Hay información epidemiológica que vincula la infección perinatal con el aumento de la incidencia de parálisis cerebral. En modelos experimentales de EHIN se ha observado una evidente relación entre el aumento de liberación de citoquinas y la muerte neuronal¹⁵. Las citoquinas y en especial la TNF α e interleukina-1, participan en la aparición de edema citotóxico y en procesos de estrés oxidativo, inhiben la recaptación de glutamato y la diferenciación de precursores de oligodendroglia, inducen la expresión de iNOS y, por ende, son activas en la puesta en marcha de mecanismos de apoptosis^{2,5}.

Finalmente, en los últimos años se confirma la importancia de la glia, especialmente de los astrocitos, en la modulación del daño cerebral en la EHIN¹⁷. Los astrocitos acumulan glucógeno, garantizando la disponibilidad de una fuente de energía para las neuronas; sintetizan y liberan factores neurotróficos y ayudan a reducir la acumulación perineuronal de NO, otros oxidantes y citoquinas; además son los principales responsables de evitar la acumulación de glutamato, de manera

secundaria provocan activación de receptores NMDA y AMPA, agravando la acumulación intracelular de iones y activando la apoptosis. El glutamato es preponderantemente en zonas con alta actividad glutamatérgica tras isquemia focal y es fundamental en la aparición de convulsiones en el segundo o tercer día².

Tras un episodio hipóxico-isquémico, los astrocitos sufren muerte inmediata o inician procesos de apoptosis. La reducción de la celularidad astrocítica sería un factor de agravamiento de la lesión cerebral, por lo que las sustancias protectoras de astrocitos serían también neuroprotectoras.

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ASFIXIA PERINATAL / ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO

En el cuadro 1, se observan las manifestaciones clínicas que se presentan en pacientes con Asfixia Neonatal / Enfermedad Hipóxico – Isquémica neonatal.

Cuadro 1. Las manifestaciones clínicas que se presentan en asfixia perinatal / EHIN generalmente se presenta en los primeros cinco días de vida afectando a varios órganos y sistemas

Sistema	Manifestaciones
Sistema respiratorio	Los recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica, tienen cambios metabólicos que conducen a menos producción de dióxido de carbono (CO ₂). La Compensación respiratoria para la acidosis metabólica severa inicial puede reducir los niveles de CO ₂ . Además, la hipotermia puede reducir la producción de CO ₂ . Los pacientes con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal necesitan menos ayuda de un

	<p>respirador para obtener un nivel deseable de CO₂. La Hipocapnia es perjudicial en pacientes con EHI, ya que disminuye la perfusión cerebral y la liberación de oxígeno de la hemoglobina. La hipocapnia se asocia con la muerte y pobres resultados del desarrollo neurológico. La hiperoxia puede tener un efecto perjudicial en los recién nacidos con Encefalopatía Hipóxica Isquémica ya que aumenta el estrés oxidativo y la producción de radicales libres, especialmente durante la fase de reperfusión. Por otra parte, la hiperoxia se asocia con muerte y malos resultados a largo plazo en los recién nacidos con Encefalopatía Hipóxica Isquémica Neonatal. Los lactantes con antecedentes de depresión respiratoria al nacer y Encefalopatía Hipóxica Isquémica resultante son sometidos a menudo una vigorosa reanimación al nacer; como resultado de ello, la hiperoxia y la hipocapnia pueden existir después de la reanimación, que conduce a peores resultados, por lo tanto, la oxigenación normal y la normocapnia después de la reanimación del recién nacido puede prevenir la lesión secundaria (PaCO₂ 40 – 55 mm Hg; PaO₂, 50 – 100 mm Hg)²⁰</p>
<p>Sistema cardiovascular</p>	<p>La presión arterial debe permanecer en un rango seguro para evitar la hipotensión, que puede producir una lesión isquémica secundaria. La presión arterial media ideal (MAP) para recién nacidos a término con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica</p>

	Neonatal no se ha establecido. Dado que los recién nacidos operan dentro de un rango de presión arterial estrecha y porque la hipoxia-isquemia deteriora la autorregulación cerebral, los expertos recomiendan que el MAP se mantenga dentro del intervalo crítico de 40 a 60 mm Hg.
Sistema renal	Generalmente se presenta retraso en la primera micción, oligoanuria o poliuria, la oliguria que persiste por más de 24 hrs, hematuria persistente, proteinuria llegando a la insuficiencia renal. Como signo más temprano se encuentran alteraciones tubulares, que se reflejan en el aumento de la beta2-microglobulina y de la N-acetil-glucosaminidasa, los electrolitos urinarios se alteran en forma secundaria, la creatinina sérica incrementa por arriba de 1.0 mg con subsecuente retorno a la normalidad. ¹⁸
Sistema digestivo	Generalmente se presenta con intolerancia digestiva transitoria, enterocolitis necrosante, hemorragia digestiva
Sistema hepático	Las alteraciones que se encuentran en las pruebas de la función hepática son: elevación de aspartato-transaminasa (TGO), alanina-transaminasa (TGP), deshidrogenasa láctica (50%) por arriba de lo normal, generalmente regresan a valores normales ¹⁸ .
Sistema neurológico	Después de un episodio de hipoxia e isquemia, el cerebro queda vulnerable para que la agresión se presente horas o

días después. Las zonas más vulnerables son corteza, tálamo y núcleos grises, de forma aguda se ve necrosis y de forma crónica encefalopatía multiquística, con alteraciones a mediano y largo plazo del desarrollo psicomotor. La falla circulatoria secundariamente se asocia con hipoxia miocárdica. El estado de estupor o coma se atribuye al ataque en los hemisferios cerebrales o al sistema activador reticular en el tallo cerebral superior en el diencefalo, incluyendo el tálamo. Las convulsiones deben tratarse adecuadamente porque incrementan el consumo de oxígeno cerebral y pueden causar un aumento de la presión intracraneal por la inducción de hipercapnia secundaria a la hipoventilación. Las convulsiones se originan en lesiones corticales o en el caso del tipo tónico generalizado que se observa en prematuros a daño subcortical, estructuras nucleares del cerebro medio y tálamo. La hipotonía revela lesión cortical cerebral o cerebelar y los trastornos oculomotores se asocian a lesiones de los pares craneales 3,4,6; los trastornos de la succión al par 5, de la deglución a los pares 9,10 y los movimientos linguales a trastorno del par 12 revelan ataques a núcleos correspondientes al tallo cerebral. Las crisis convulsivas que no están relacionadas con la asfixia neonatal tienen una incidencia de 0.04 - 0.4 / 1000, sin embargo, cuando se

	<p>relaciona con asfixia la incidencia incrementa 2.3-4.6 / 1000 (Foley, 2005) (Levene, 1985). Las convulsiones ocasionan un aumento en la demanda metabólica a nivel del sistema nervioso central, por lo que produce liberación de neurotransmisores excitatorios de tipo glutamato. Estos neurotransmisores producen fluctuaciones en la presión arterial sistémica desencadenando hipoxia e hipercapnia.</p> <p>A lo largo la secuela principal es retardo mental, producto de lesión cortical. Los déficits motores espásticos pueden relacionarse con lesión cortical, pero quizá tenga participación las lesiones cerebrales parasagitales y Leucomalacia periventricular. Los trastornos neurosensoriales (succión, deglución, movimientos faciales) pueden asociarse a lesión de núcleos (parálisis bulbar) pero también a lesión de neurona motora superior (pseudoparálisis bulbar). La mortalidad en pacientes con Asfixia Neonatal oscila entre el 10 y 30%; la frecuencia de secuelas en el neurodesarrollo en los sobrevivientes es del 15 al 45 % y el riesgo de parálisis cerebral es del 5 al 10%.</p> <p>La incidencia de La hiperactividad y los trastornos de la capacidad de la atención pueden relacionarse con el ataque al sistema reticular activador¹⁸.</p>
--	---

Cuadro 2. Clasificación de Sarnat. Tomado de (19).

	Grado I (leve)	Grado II (moderado)	Grado III (severa)
Nivel de conciencia	Hiperalerta/irritable	Letargia	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Postura	Ligera flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflejo de Moro	Hiperreactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo de succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Función autonómica	Simpática	Parasimpática	Disminuida
Pupilas	Midriasis	Miosis	Posición media
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Raras
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	< 24 horas	De 2 a 14 días	Horas a semana

En el **cuadro 2**, se observa el cuadro clínico de acuerdo con el grado de lesión a nivel neurológico, enfocando, la aparición de las crisis convulsivas en el grado II (moderado).

Se describen clásicamente cuatro tipos de crisis epilépticas con manifestación clínica en los neonatos: sutiles o automatismos, clónicas (focales o multifocales), tónicas (focales o generalizadas) y mioclónicas (focales, multifocales o generalizadas). Las crisis sutiles son episodios de expresión mínima, fragmentaria, paroxismos periódicos y estereotipados de movimientos normales. La desviación tónica horizontal ocular tiene correlación electroencefalográfica. Pueden asociarse a otros movimientos estereotipados: ojos permanentemente abiertos, movimientos buco linguales, de braceo, pedaleo y apneas, asociados a fenómenos autonómicos

como modificaciones súbitas de la frecuencia cardiaca, salivación, alza o descenso de la presión arterial, desaturación de oxígeno. En general, las crisis sutiles son más frecuentes en el recién nacido pretérmino e indican un severo compromiso del sistema nervioso central. Las crisis tónicas constituyen las crisis típicas del recién nacido a término, de fácil diagnóstico y presentan siempre una correlación electroclínico. Son movimientos rítmicos, lentos, que pueden tener un origen focal o multifocal. Las focales no implican necesariamente un daño local, dado que la expresión neurológica corresponde más bien a daño difuso, propio de la EHI. Las focales afectan la cara, las extremidades o estructuras axiales (cuello y tronco). Las multifocales tienen un carácter migratorio, la convulsión se desplaza de segmentos, a menudo sin seguir una marcha jacksoniana. Pueden ser causadas por un compromiso severo o por trastornos metabólicos, sean transitorios o bien errores innatos del metabolismo. Las crisis tónicas son las focales y generalizadas. Las primeras consisten en cambios de postura lentos y sostenidos de una extremidad o del tronco. Se acompañan comúnmente de apnea y cianosis moderada. Las generalizadas, más frecuentes que las focales, tienen su expresión típica en los espasmos tónicos que se caracterizan por movimiento abrupto de flexión de las extremidades superiores y extensión con abducción o aducción de las inferiores, remedando las posturas de “descerebración”, o bien flexo extensión de las cuatro extremidades. Las crisis mioclónicas son poco frecuentes en el neonato. Se presentan como movimientos bruscos que duran fracción de segundos, con flexión de grupos musculares. Se diferencian de las clónicas por la rapidez del movimiento flexor (la fase rápida) y por la frecuencia (más de tres flexiones por segundo) ²⁷. La causa más frecuente de crisis convulsivas en el periodo neonatal es la EHI y

normalmente se presentan en los primeros 2 días de vida. Otras causas menos frecuentes de convulsiones neonatales son las alteraciones cerebrovasculares (isquemia arteria cerebral, hemorragia ventricular, cerebral, subaracnoidea y subdural), las infecciones (congénitas y posnatales), malformaciones del desarrollo del SNC, síndrome de abstinencia en madres consumidoras de opiáceos, los errores innatos del metabolismo, alteraciones metabólicas corregibles (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipernatremia, hiponatremia) y formas de epilepsia neonatal²⁸.

1.4 ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCIÓN.

Manejo general. La asfixia perinatal se asocia a una disfunción multiorgánica y el manejo se debe orientar a lograr lo antes posible la recuperación de la homeostasis¹. Al nacimiento, en el momento de la reanimación neonatal, en paciente con asfixia neonatal, se debe de mantener la cuna apagada, mantener la temperatura límite inferior, además de mantener una oxigenación adecuada.

Temperatura. La hipotermia terapéutica siempre se inicia después de la estabilización de estos pacientes, procurando siempre la temperatura más cercana al límite inferior que al superior con vigilancia activa preventiva de hipertermia: si es posible con “servocontrol”¹.

Hemodinámica. Mantener la tensión arterial dentro de límites normales ya que un episodio hipertensivo puede conducir a una rotura vascular con la consiguiente hemorragia intracraneal. Por otra parte, el espasmo arterial y la aparición de trombos por la disfunción endotelial consecutiva a la asfixia provocan en zonas

cerebrales el llamado “fenómeno de no reflujo”. En estas circunstancias, una presión arterial en el límite inferior de lo normal podría ser insuficiente para garantizar un flujo cerebral normal¹.

Respiratorio. Se ha observado que la hipercapnia leve puede ser beneficiosa, siempre y cuando no se asocie a una acidosis, por lo que es difícil de emplear como terapéutica. La hipocapnia induce a una potente vasoconstricción cerebral con agravamiento de la isquemia y hay reportes que sugieren que puede inducir apoptosis¹.

Homeostasis hidroelectrolítica y metabólica. Debe vigilarse el mantenimiento del equilibrio iónico extracelular, evitando alteraciones del potencial de membrana de las células cerebrales aún funcionales. No parece justificado someter a los recién nacidos a restricción hídrica agresiva, ya que como medida preventiva del edema cerebral las características orgánicas de los neonatos (con suturas y fontanelas craneales abiertas) determinan que dicho edema, al menos en casos moderados, no comprometa significativamente el flujo cerebral. Así, aunque debe promoverse la sobrehidratación, el aporte de fluidos deberá ser el que favorezca una tensión arterial normal y garantice una perfusión cerebral adecuada^{9,10}.

Pese a los resultados de los modelos experimentales, en humanos no hay evidencias del efecto protector de la hiperglucemia; por el contrario, lo que es evidente es el carácter lesivo de la hipoglucemia². Por lo que, sin pretender inducir la hiperglucemia, los aportes de glucosa deben ser generosos con controles seriados que garanticen una glucemia alejada del límite inferior.

Hematológico. Aunque parece razonable la prevención de trombos, en parte responsables del “fenómeno de no reflujo”, mediante el empleo de medicamentos

anti-trombos no han dado buenos resultados, por el contrario, expone a los pacientes a efectos secundarios peligrosos, por lo que no se recomienda su uso generalizado. Lo que sí es esencial, es mantener dentro de la normalidad la concentración de hemoglobina para evitar problemas adicionales de oxigenación tisular por anemia y la hiperviscosidad por hemoconcentración, lo cual afectaría el flujo sanguíneo y visceral^{1,9,10}.

Infecioso-inflamatorio. Pese a la evidencia del papel destacado de la infección-inflamación en la génesis de la lesión asfíctica², no hay pruebas de que el uso profiláctico de antibióticos sea beneficioso en pacientes asfícticos. Cabe, por tanto, extremar la prudencia y la vigilancia para evitar, y en su caso detectar y tratar precozmente cualquier infección. En cuanto a los antiinflamatorios, los corticoides se asocian a efectos secundarios potencialmente lesivos, lo que contraindica su uso. Aunque existen datos sugiriendo que el uso prenatal de indometacina puede reducir el riesgo de hemorragia intracraneal, no hay estudios sobre su empleo tras un episodio asfíctico, como no los hay de otros antiinflamatorios no esteroideos.

Limitación del aporte de oxígeno en la reanimación. La limitación del aporte de oxígeno durante la reoxigenación del neonato asfíctico se fundamenta en evitar o limitar la generación y la agresión oxidativa de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno. Se reporta también que la generación de estrés oxidativo durante la fase de reoxigenación correlaciona en forma directa con la hiperoxia resultante, y que hay una relación directa entre el daño a los tejidos cardíaco y renal con el nivel de estrés oxidativo perinatal. En un reciente estudio de meta-análisis se concluyó que el uso de aire ambiente o la reducción del aporte de oxígeno en la reanimación del neonato asfíctico podría reducir la letalidad¹¹. Así, en la última guía clínica 2015 del

Comité Internacional de Enlace sobre Resucitación (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR) indica que la prioridad en reanimación es conseguir una adecuada expansión pulmonar mediante una correcta ventilación, considerando la necesidad de oxígeno suplementario sólo en aquellos niños con cianosis central persistente, pero evitando en todo momento el exceso de oxigenación tisular.

Neurológico. Las crisis neonatales se producen por la descarga hipsincrónica de un conjunto de neuronas corticales que por lo general están confinadas a una o más regiones de la corteza cerebral, principalmente de la neocorteza, y más raramente se pueden propagar a otras regiones del mismo hemisferio o al contralateral, detectadas en el electroencefalograma como cambios paroxísticos de la actividad de fondo. Hay numerosas pruebas de que las convulsiones posasfícticas aumentan el daño cerebral al aumentar la liberación de aminoácidos excitotóxicos y el consumo metabólico, y deterioran la homeostasis cardiorrespiratoria. Por esta razón está indicado el tratamiento agresivo de las convulsiones, si es preciso con varios fármacos, lo que obliga a extremar la vigilancia de efectos secundarios, en especial los hematológicos².

Por la dificultad de interpretar los movimientos anormales de los recién nacidos y la presencia de convulsiones subclínicas, se justifica monitorizar a los neonatos asfícticos con electroencefalografía continua. También se informa que el dolor puede ser perjudicial en un neonato asfíctico, ya que aumenta la actividad cerebral y consecuentemente el gasto energético, por lo que debe ofrecerse sedoanalgesia de manera diligente⁹. Si bien, como ya se mencionó, el intento de reducir el edema cerebral con medicamentos no ofrece beneficios significativos en el flujo cerebral,

varios de los fármacos empleados para tal fin, particularmente el manitol, han mostrado ser perjudiciales.

Se considera que un agente neuroprotector en neonatología es aquél capaz de alcanzar el parénquima cerebral, actuar durante un lapso adecuado y de manera simultánea sobre varios factores, no presentar efectos secundarios significativos y no interferir en el proceso de maduración. En el cuadro 3 se enumeran los diversos tratamientos con efectos neuroprotectores con resultados de ensayos clínicos con neonatos asfíxiados¹.

Cuadro 3. Tratamientos con efectos neuroprotectores en ensayos clínicos con neonatos asfíxiados. Tomado de (1).

Tratamiento	Mecanismo	Resultados	Autores
Alopurinol	Inhibe xantinoxidasa	Mejoría de flujo cerebral y actividad eléctrica, reducción de radicales libres	Van Bet et al, 1998
Bloqueante canal Ca ²⁺	Impide aumento Ca _i ²⁺	Descartados por hipotensores	Whitelaw, 2000
Fenobarbital	Reduce MVO ₂ antioxidante inhibe glutamato	Eficaz para tratar convulsiones	Hall et al, 1998
Hipotermia	Multifactorial	Uso profiláctico ineficaz en metaanálisis Efecto beneficioso en asfixia moderada en estudio aleatorio multicéntrico. Sin efectos secundarios	Gluckman et al, 2005 Shankaran et al, 2005
Magnesio	Bloqueo rNMDA	Menos parálisis cerebral en hijos de preeclámpticas dado antes del parto. Ineficaz en estudio aleatorio colaborativo	Grether et al, 2000 Crowther et al, 2003

1.5 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN ASFIXIA PERINATAL

Hipotermia. Hasta la fecha, es el único tratamiento que ha mostrado cierto beneficio clínico en neonatos asfícticos. Estudios multicéntricos aleatorizados reportan que al menos en los neonatos con afectación electroencefalográfica moderada, tanto la hipotermia selectiva como la global, mejoran significativamente la supervivencia y la evolución neurológica a los 18 meses de vida¹. Su eficacia ha sido probada

ampliamente en animales de experimentación que concluyen señalando que la hipotermia reduce el metabolismo cerebral en 5% por cada centígrado y, con relación al influjo masivo de calcio y sodio, la apoptosis inhibe la liberación de glutamato y se tiene un efecto reductor del estrés oxidativo mediante la conservación de antioxidantes, la reducción de la liberación de ácidos grasos libres, la reducción de la producción de radicales libres y la de óxido nítrico. También en animales se ha observado que este método es sensible al tiempo (si se inicia después de una hora del episodio de asfixia, debe prolongarse más de 48 h), y es ineficaz si ya han surgido crisis convulsivas. En algunos estudios la hipotermia leve o la demasiado severa, han demostrado ser lesivas y en cuanto a las condiciones generales, es esencial una buena analgesia y estabilidad hemodinámica¹⁸.

Las estrategias sugeridas para neonatos asfícticos se basan en la hipotermia profunda selectiva cerebral mediante un dispositivo cefálico ocupado con agua a 4°C, conocido como “coolcap”, asociada a hipotermia global moderada (temperatura corporal entre 34 y 35°C) mediante una cuna térmica servocontrolada. La hipotermia se inicia en las primeras 6 horas de vida y se prolonga 72 horas, salvo aparición de inconvenientes graves. La otra medida recomendada es la inducción de hipotermia global, en una cuna especial servocontrolada, reduciendo la temperatura central hasta 33.5 °C y manteniéndola por 72 h. En varios estudios se ha encontrado que los efectos secundarios son escasos, siendo significativos la tendencia a la bradicardia y a trombopenia leve^{12,18}.

En el **Cuadro 4** aparecen los resultados obtenidos en modelos de experimentación en animales, con relación a la EHIN. Tomado de (1).

Cuadro 4. Tratamientos con efecto neuroprotector en modelos *in vivo*, con animales recién nacidos. tomado de (1).

Tratamiento	Especie	Uso	Efectos	Autores
Anticonvulsivantes Topiramato	Rata	Pos	Prolonga ventana terapéutica de hipotermia	Liu et al, 2004
Anti-inflamatorios Minociclina	Rata Ratón	Pos Pos	Reduce lesión histológica Agrava lesión histológica	Arvin et al, 2002 Tsuji et al, 2004
Bloqueante canal de Ca ²⁺ Flunarizina	Rata	Pre	Reduce la lesión histológica	Jensen et al, 2003
Bloqueantes del NMDAr MK-801	Rata	Pre/Pos	Reduce muerte neuronal, induce apoptosis	Ikonomidou et al, 1999
Fact. crecimiento neuronal IGF TGF	Cordero Rata	Pos Pos	Reduce muerte neuronal y desmielinización Reduce: liberación citoquinas global muerte neuronal en hipocampo	Cheng et al, 1997
Modulador síntesis NO Inhibidor	Rata cordero o lechón	Pre/Pos	Reduce: área de lesión, muerte neuronal, pérdida energética apoptosis	Tsuji et al, 2000 Peeters-Scholte et al, 2002
Sustrato eNOS (L-Arg)	Lechón	Pos	Reduce muerte neuronal precoz y tardía	Martinez-Orgado et al, 2005
Multifactoriales Hipotermia Eritropoyetina	Rata Rata	Pos Pre/Pos	Reduce: área de lesión, muerte neuronal pérdida energética, apoptosis	Gunn et al, 1998 Spandou et al, 2005 Sola et al, 2005
Cannabinoides	Rata	Pos	Reduce lesión y apoptosis tras H-I Reduce área de infarto focal Reduce muerte neuronal precoz y tardía	Martinez-Orgado et al, 2003

Tabla 5. Artículos reportados asociados con el uso de eritropoyetina en neonatos con asfisia neonatal. Tomado de (19,22,25,29,30,31)

AUTOR	TX	RESULTADO
Zhu C, 2009	Eritropoyetina 300-500 UI/kg	Carece de poder suficiente para recomendar su uso.
Elmahdy, 2010.	Eritropoyetina 2500 UI/kg	Disminución de crisis convulsivas, disminución endógena de producción de óxido nítrico, mejora el neurodesarrollo a los 6 meses.
Wu, 2012.	Eritropoyetina 250, 500, 1000, 2500 UI/kg	La dosis de 1000 UI/kg muestra concentraciones plasmáticas comparables con dosis neuroprotectoras bien toleradas en animales.
Rogers, 2015.	Eritropoyetina 250, 500, 1000, 2500 UI/kg cada 24	Las dosis altas de eritropoyetina no parecen empeorar los resultados de neurodesarrollo en conjunto con la hipotermia.

	horas por 7 días más hipotermia	
Frymoyer 2017.	Eritropoyetina 250, 500, 1000, 2500 UI/kg dosis cada 48 horas por 6 dosis, la primera dosis dentro de las primeras 24 horas de vida más hipotermia	La dosis de 1000 UI/kg cada 24 horas por los primeros 2 días de terapia, seguidas de cada 48 horas por 4 días, resultó una consistente concentración plasmática asociada con neuroprotección similar en modelos con animales.

Eritropoyetina. Es una glicoproteína de origen natural (peso molecular de aproximadamente 30,000 daltons) y regularmente de baja permeabilidad en la barrera hemato-cerebral. Sin embargo, la lesión isquémica hipóxica produce una disrupción de la barrera hemato-cerebral, por lo que la permeabilidad incrementa a proteínas grandes. Se ha observado que en el sistema nervioso central fetal hay una importante producción de eritropoyetina (EPO) y una alta densidad de sus receptores, pero ambas condiciones muestran una disminución después del parto.

La EPO tiene diversas propiedades entre las que destacan:

- estimula la neurogénesis
- tiene efecto neuroprotector, pleiotrópico y anti-apoptótica
- reduce la liberación de glutamato mediante la modulación del metabolismo intracelular del calcio
- disminuye la producción tóxica de óxido nítrico
- efecto antioxidante y antiinflamatorios

La hipoxia incrementa tanto la producción de EPO como la expresión de su receptor y ha mostrado tener un efecto neuroprotector *in vitro* e *in vivo*. La inyección de EPO inmediatamente después de la hipoxia reduce la lesión histológica y metabólica, así como las secuelas neuromotoras a medio plazo. También incrementa la extensión de células O4+ que produce una morfogénesis y maduración de oligodendrocitos²⁶. Reproduciendo el infarto cerebral en ratas recién nacidas mediante oclusión permanente unilateral de la arteria carótida, se ha observado que la administración de EPO posterior al evento reduce el volumen de la lesión cerebral^{13,14,18}. Estos beneficios neuroprotectores inmediatos pueden complementarse con el tratamiento de hipotermia y aún más prometedores han sido los modelos de isquemia focal donde se emplea la EPO¹³. Pero es necesario destacar que, aunque se le ha considerado sin efectos secundarios importantes, su potencial angiogénico obliga cierta cautela cuando se emplea en niños expuestos a riesgo de retinopatía, hipertensión, trombosis, policitemia, convulsiones y muerte¹³.

La presencia de crisis convulsiva relacionada con el uso de eritropoyetina (ior EPOCIM 30000) fue aunada a paciente en diálisis. Recientemente, Zhu y colaboradores encontraron que la administración sistémica de EPO a dosis entre 300 a 500 U/kg cada tercer día durante 2 semanas disminuyó la mortalidad o la discapacidad moderada/grave a los 18 meses, en neonatos a término con encefalopatía hipóxico, pero el estudio carece del poder suficiente para recomendar su uso¹⁸.

En otro estudio realizado por Avasiloaei y colaboradores (2013)¹⁸, Fase 1 de dosis escaladas de EPO en recién nacidos de término, con encefalopatía hipóxico-isquémica prenatal, se ofrecieron dosis máximas de hasta 2500 U/kg/dosis iniciando dentro de las primeras 24 horas de vida en 6 dosis, siendo aparentemente seguras¹⁸.

Un estudio farmacocinético (Rogers, 2014) de fase 1 que combinan eritropoyetina e hipotermia, se demostró que los participantes toleraron dosis de 1000 UI/kg, demostrando óptimos niveles neuroprotectores de eritropoyetina a nivel de plasma. La mayoría de los ensayos clínicos que se han realizado, han probado la administración de dosis múltiples de eritropoyetina, administradas durante un periodo de 3 a 7 días después del parto, la dosis aceptada es de 1000 UI/kg durante los 3 primeros días, esto apoyado con la hipotermia (Rogers, 2014).

Se ha tratado de aumentar la concentración bajo la curva a las 48 horas posterior al tratamiento con eritropoyetina a niveles basales normales (ABC48h ~140,000 mU*h/ml; Cmax ~10,000 mU/ml). Por lo que se realizó un estudio (2017) en ratas, administrando dosis de 1000 UI/kg/ cada 24 horas por 4 días, comparando con dosis de 5000 UI/KG cada 24 horas por 7 días, obteniendo ABC48h ~430,000 mU*h/ml y ABC ~350,000 mU*h/ml respectivamente (Frymoyer, 2017). Otro estudio en Estados Unidos con 24 recién nacidos, donde utilizaron dosis de 250 UI/kg, 500 UI/kg, 1000 UI/kg y 2500 UI/kg, los niveles que presentaron fueron de 18426 mU/h/l, 50306 mU/h/l, 131054 mU/h/l y 328002 mU/h/l respectivamente (Wu 2012).

Las Guías de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la Asfixia Neonatal (IMSS-632-13) y Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (IMSS-371-10/2017), mencionan que una opción de tratamiento neuroprotector es el uso de Eritropoyetina^{18,19}.

1.6 MARCO REFERENCIAL

En un estudio realizado en 2009, Zhu y colaboradores encontraron que la administración sistémica de EPO a dosis entre 300 a 500 U/kg cada tercer día durante 2 semanas disminuyó la mortalidad o la discapacidad moderada/grave a los 18 meses, en neonatos a término con Asfixia Neonatal / encefalopatía hipóxica, pero el estudio carece del poder suficiente para recomendar su uso¹⁸.

En un estudio prospectivo caso-control realizado en Egipto en 2010, estudiaron 45 neonatos en 3 grupos, un grupo saludable, un grupo con EIH moderada, tratado con eritropoyetina a dosis de 2500 uikg, subcutánea diaria por 5 días y un grupo con EIH que no recibió eritropoyetina. A las 2 semanas de edad, los antecedentes electroencefalográficos mejoraron significativamente y las concentraciones de óxido nítrico disminuyeron en el grupo de control con EIH, los resultados de la resonancia magnética no difirieron entre los grupos. A los 6 meses de edad, los bebés en el grupo de eritropoyetina con EIH tuvieron menos anomalías neurológicas y de desarrollo a la evaluación neurológica y test Denver²².

En otro estudio de fase I, multicéntrico, dosis escaladas en Estados Unidos en 2012, la Dra. Wu y colaboradores, utilizaron dosis de eritropoyetina (250, 500, 1000 y 2500 ui/kg por dosis) en un grupo de 24 recién nacidos con EHI, se les administró una dosis cada 48 horas por 6 dosis en total, comenzando antes de las 24 horas de vida. Los resultados con las dosis de 500, 1000 y 2500 ui/kg alcanzaron la dosis máxima a las 7.2, 15 y 18.7 horas, la concentración máxima fue de 7046, 13780 y 33316 ui/L y el área bajo la curva fue 50306, 131054 y 328002 Ui/L respectivamente. El promedio de hospitalización fue de 13.5 ± 7.2 días (rango de 6-36). La dosis de eritropoyetina intravenosa de 1000 UI/kg produce concentraciones plasmáticas que son neuroprotectoras. A dosis de eritropoyetina entre 200-400 ui/kg utilizado en tratamiento para anemia, no alcanza las concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo³⁰.

La Dra Rogers y colaboradores en 2014 en Estados Unidos, realizaron un estudio de tipo abierto, en el estudiaron a 24 recién nacidos mayores de 37 sdg con EHI, que se trataron con hipotermia y que se administró eritropoyetina en dosis de 250, 500, 1000 y 2500 ui/kg por dosis, total de 6 dosis, cada 48 horas, iniciando antes de las 24 horas de vida. Se les dio seguimiento clínico y con estudios de gabinete hasta los 34 meses de vida. Obtuvieron como resultados que la hipotonía, la letargia, y pobre succión fueron los signos más comunes de la encefalopatía. 15 pacientes tuvieron Apgar a los 10 minutos menos o igual a 5 y pH 6.87. cerca de la mitad de los pacientes nacieron por cesárea urgente. También casi la mitad de los pacientes tuvieron crisis convulsivas durante su estancia hospitalaria. Concluyeron que altas

dosis de eritropoyetina administrada junto con la hipotermia, no parece empeorar los resultados del desarrollo neurológico³¹.

El Dr. Frymoyer y colaboradores en 2017 en Estados Unidos, realizaron un ensayo prospectivo doble en 48 recién nacidos mayores de 36 sdg con diagnóstico de APN y EHI moderada a severa tratados con hipotermia en conjunto con: (1) un multicéntrico, abierto, con dosis escalada de eritropoyetina y (2) un estudio multicéntrico, doble ciego, grupo control-placebo con altas dosis de eritropoyetina. Los cuales fueron tratados con hipotermia. En el grupo 1 se utilizó dosis de 250, 500, 1000 y 2500 ui/kg. En el grupo 2 se utilizó dosis de eritropoyetina de 1000 Ui/kg cada 24 horas por 3 dosis, seguidas de cada 48 horas por 2 dosis. A ambos grupos se administró la primera dosis de eritropoyetina en las primeras 24 horas de vida. Concluyeron que bajas dosis de eritropoyetina no tienen la concentración adecuada para atravesar la barrera hematoencefálica, por el contrario, dosis altas producen mayor concentración bajo la curva, además que aumenta el clearance. Por lo tanto, una dosis de 1000 ui/kg cada 24 horas por 2 días de terapia seguida cada 48 horas por 4 días, resulta en un manejo adecuado asociada a hipotermia²⁹.

El Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, es una institución de salud de tercer nivel dependiente de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, tiene un promedio de 3000 a 3,200 nacimientos por año. El promedio anual de ingresos en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es de 300 a 400 pacientes. Del total de ingresos por año a la UCIN, entre 30 y 50 casos son debido

a Asfixia perinatal, por lo tanto, son más propensos a presentar diversas patologías como alteración neurológica (crisis convulsivas, letargia, hipotonía, alteración en los reflejos), respiratoria, cardiovascular, renal, hepática y digestiva.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La aplicación de neuroprotectores en pacientes con diagnóstico de Asfixia Neonatal no se ha considerado de forma rutinaria.

Por otra parte, no existen tratamientos totalmente efectivos para el manejo de esta patología.

En el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” se está iniciando la implementación de eritropoyetina como alternativa como neuroprotección para la prevención de crisis convulsivas en pacientes con asfixia neonatal.

Son pocos los estudios que existen a nivel mundial y no hay reportes de estudios similares en nuestro país, de modo que, permitirá ampliar el conocimiento sobre la utilidad de este procedimiento en la evolución de los pacientes con asfixia neonatal.

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la eritropoyetina para la prevención de crisis convulsivas en pacientes con Asfixia Neonatal?

3. JUSTIFICACIÓN

Es un estudio factible por las siguientes razones:

- Se podrá realizar en nuestro centro de atención hospitalaria, ya que la incidencia de pacientes con asfixia perinatal es aproximadamente 30-50 casos por año (según el registro interno de unidad tocoquirúrgica y UCIN).
- Nuestra unidad hospitalaria cuenta con la eritropoyetina como parte de medicamentos que están considerados dentro del cuadro básico, además de que se cuenta con el número suficiente de pacientes con Asfixia perinatal y con el personal entrenado para realizar el procedimiento.
- Se propondrá la necesidad de hacer un consenso en las indicaciones para dar un tratamiento neuroprotector a toda la población de riesgo.
- Se tratará de concientizar al médico y demostrar que el tratamiento con eritropoyetina al recién nacido con asfixia limitará las secuelas neurológicas, específicamente crisis convulsivas.
- Este trabajo es interesante y relevante ya que en México hay pocos estudios realizados sobre neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal. También, es novedoso, ya que en nuestro hospital y en el país no se ha realizado algún estudio de este tipo con población mexicana.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y CONSECUENCIAS VERIFICABLES

El tratamiento con eritropoyetina es eficaz para la prevención de crisis convulsivas en pacientes con Asfixia Neonatal.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

- Identificar la eficacia de la eritropoyetina para prevenir la aparición de crisis convulsivas en recién nacidos con Asfixia Neonatal

5.2 ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de recién nacidos asfixiados
- Determinar la frecuencia de crisis convulsivas en pacientes con Asfixia Neonatal
- Determinar la mortalidad relacionada con Asfixia Neonatal
- Identificar complicaciones más frecuentes del paciente con Asfixia Neonatal
- Identificar asociación de Asfixia Neonatal con la edad, peso y sexo del recién nacidos
- Identificar la asociación entre la morbimortalidad en relación con el peso y edad gestacional en recién nacidos con Asfixia Neonatal
- Identificar la asociación entre la edad materna y la incidencia de recién nacidos con Asfixia Neonatal.
- Identificar la asociación entre la vía de nacimiento y la incidencia de recién nacidos con Asfixia Neonatal
- Conocer el tiempo de estancia hospitalaria en recién nacidos con Asfixia Neonatal
- Determinar frecuencia de recién nacidos sin tratamiento farmacológico neuroprotector

6. METODOLOGÍA

6.1 DESCRIPCIÓN DEL UNIVERSO

En el área de investigación clínica se diseñó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra se obtuvo mediante censos de ingreso a la unidad de toco cirugía y de ingresos/egreso a la UCIN, además se calculó la muestra mediante la fórmula de número necesario para la estimación de una proporción (variable cualitativa) considerando una proporción (p) de 8%, nivel de confianza (1-a) de 0.99, precisión (i) de 0.08. Con un muestreo por conveniencia que incluyó todos los expedientes clínicos de recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” con el diagnóstico de Asfixia Neonatal en el período entre 01 de marzo y 30 de noviembre del año 2018.

GRUPO DE ESTUDIO:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Recién nacido con diagnóstico de Asfixia perinatal leve y moderada

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Anormalidades congénitas incompatibles con la vida
- Crisis convulsivas desde el nacimiento

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN:

- No aplica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Diagnósticos a posteriori de malformación del Sistema Nervioso Central, alteración metabólica (hipoglicemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiponatremia, hipernatremia), síndrome de abstinencia neonatal, hemorragia intracraneal, hipertiroidismo, infecciones del sistema nervioso central, errores innatos del metabolismo. Ya que las crisis convulsivas estarían relacionadas con otro desencadenante.
- Traslado a otra unidad hospitalaria
- Muerte

6.2 VARIABLES

Variable / categoría	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición
Crisis Convulsivas	Movimientos estereotipados: movimientos oculares, chupeteo, movimientos de succión, deglución, pedaleo, fijación de la mirada, nistagmos, midriasis, crisis de cianosis, apnea, rubicundez facial.	Cualitativo	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
Medicamento	Eritropoyetina	Cualitativo	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo	Cuantitativo	Continua	1. Horas
Sexo	Diferencias y características biológicas, anatómicas,	Cuantitativo	Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino

	fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como masculino o femenino			
Edad gestacional	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o recién nacido	Cuantitativo	Continua	1. Semanas
Peso al nacer	Es la primera medida del recién nacido hecha después del nacimiento	Cuantitativo	Continua	2. Gramos
Edad materna	Edad de la madre al momento del parto o cesárea	Cuantitativo	Intervalo	1. < 15 años 2. 15-20 años 3. 21-35 años 4. > 35 años
Vía de nacimiento	Momento de la culminación del embarazo.	Cualitativo	Dicotómica	1. Vaginal 2. Cesárea
Asfixia perinatal	Evento hipóxico-isquémico que debe	Cualitativo	Dicotómica	1. Si 2. No

	<p>seguir las siguientes condiciones:</p> <p>acidosis metabólica con pH menor a 7.00 en sangre de cordón umbilical, puntaje de Apgar menor o igual a 3 a los 5 minutos y alteraciones neurológicas y / o falla orgánica múltiple.</p>			
Mortalidad	<p>Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinados en relación con el total de la población.</p>	Cuantitativo	Continua	<p>1. Vivo</p> <p>2. Muerto</p>
Complicaciones por aparato y sistema	<p>Alteración de acuerdo con:</p>	Cualitativo	Dicotómico	<p>1: si</p> <p>2: no</p>

	<p>Respiratorio: apoyo de oxígeno complementario.</p> <p>Cardiovascular: hipotensión, uso de aminos, miocardiopatía.</p> <p>Renal: oliguria o anuria o poliuria que persiste por más de 24 horas hematuria, creatinina mayor a 1 mg/dl en las primeras 24 horas.</p> <p>Digestivo: intolerancia digestiva, enterocolitis necrosante, hemorragia digestiva.</p> <p>Hepático: elevación de TGO (15-60 u/l),</p>			
--	---	--	--	--

	<p>TGP (4.8-24 u/l) mayor a 50%.</p> <p>Neurológico: convulsiones, hipotonía, alteración por USG transfontanelar.</p>			
--	--	--	--	--

6.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

Previo consentimiento del Subcomité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” se identificaron los expedientes de recién nacidos ingresados con el diagnóstico de Asfixia Neonatal a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez durante el año 2018 mediante censos registrados en la unidad, se recabaron los datos necesarios para evaluación de las variables en la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio, para así poder determinar la incidencia de la administración de eritropoyetina en estos pacientes, el sexo, peso, edad gestacional, edad materna, mortalidad y morbilidad. todos los expedientes de los recién nacidos ingresados en el año 2018. Una vez obtenido los resultados se llevó a cabo el análisis de estos y luego se emitieron las conclusiones y recomendaciones del estudio.

6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico y gráfico de los datos recolectados mediante programa Excel para Windows 10 y el Programa estadístico SPSS 20 con estadística descriptiva para determinación de tasa de mortalidad, puntajes, frecuencias, porcentajes, media, y mediana. Para el análisis de variables continuas contra variables dicotómicas se utilizará t student. Para la comparación de variables dicotómicas contra variables dicotómicas se utilizará ji cuadrada. En todos los casos se considerará significancia estadística con $p < 0.05$.

7. ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la obtención de datos se utilizó la hoja de recolección de datos (anexo 2). Los datos se tomaron de la revisión de expedientes clínicos en archivo clínico.

El diagnóstico de Asfixia neonatal se obtuvo mediante la toma de muestra de sangre de cordón umbilical en los primeros 30 minutos de vida, mediante jeringa de 1 ml, precargada con heparina, posteriormente procesada en gasómetro.

El tiempo máximo de vida en que se administró la eritropoyetina fué antes de las 6 horas de vida.

El seguimiento de pacientes a los que se les administró la eritropoyetina se hizo hasta las 48 horas de vida, ya que es en este tiempo en que se produce la disminución neurotóxica del glutamato. Sin embargo, se continuó el seguimiento hasta el alta del servicio de UCIN.

Se realizó el trámite de permisos para la realización de la investigación en cada uno de los expedientes clínicos, presentando el tema al comité de docencia e investigación de este hospital, luego se presentó el protocolo aprobado a los administrativos correspondientes. Con los permisos concedidos se procedió a la recolección de datos necesarios para la investigación.

Para encontrar a los pacientes clasificados como casos, se revisaron los libros (censos) de ingresos de la Unidad de Tococirugía, Unidad de Cuidados Intensivos

Neonatales y el servicio de Estadística, con el fin de buscar los números de expedientes y posteriormente se procedió a solicitar las papeletas en el archivo general.

Se realizó este estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo, se estudió un total de 36 neonatos con diagnóstico de asfixia neonatal, de acuerdo a los criterios de inclusión y eliminación, 27 casos fueron eliminados, 1 de ellos fue porque se trasladó a otra unidad hospitalaria en las primeras 24 horas de vida y que además presentaba criterios de Asfixia Neonatal, 14 casos que no cumplieron con los criterios de Asfixia Neonatal por gasometría ni se les administró eritropoyetina, 3 casos que si cumplían con los criterios gasométricos de Asfixia Neonatal y no se les administró eritropoyetina y 9 casos de los cuales si se les administró eritropoyetina pero que no cumplieron con los criterios gasométricos de Asfixia Neonatal, por lo tanto, 9 casos sí cumplieron con los criterios gasométricos para Asfixia Neonatal y también se les administró eritropoyetina. De los 9 casos que se estudiaron, todos nacieron del 1 de marzo a 30 de noviembre del 2018 en el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”. La selección de pacientes se llevó a cabo mediante los criterios de Asfixia Neonatal por el Comité del Feto y del Recién Nacido de la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

Administración de eritropoyetina.

La eritropoyetina fue administrada intravenosa, la dosis utilizada fue 1000 U/kg/dosis, cada 24 horas, en un total de 3 dosis. Se administró en alrededor de 5 minutos, diluida en 3 ml de agua inyectable.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Previa autorización del Comité de Ética del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez, bajo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, contemplada en el título quinto, capítulo único, artículo 100; las buenas prácticas clínicas, la Declaración de Helsinki (artículos 8, 20, 21, y 22, 2, 3 y 10, 16 y 18, 6 y 5), los 10 puntos que constituyen El Código de Núremberg, La Norma Oficial Mexicana NOM 004-SSA3-2012 del expediente clínico numerales 4.2, 4.4, 5.14 y 8.7, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los particulares en base a los artículos 29, 30, 1, 2, 4, 6, 12, 140, 149 y con autorización del representante del expediente clínico del hospital, para esta investigación se obtuvo lo siguiente:

En el dibujo 1 podemos observar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes que ingresaron a la UCIN con el diagnóstico de Asfixia Neonatal. Se reportó en el año 2018 tuvo la cantidad de 2837 nacimientos, de los cuales, 1969 nacieron entre el 01 de marzo al 30 de noviembre de 2018, a la UCIN ingresaron 284 (14.4 %) pacientes, hubo una incidencia de 31.6 ingresos al mes. Del total de ingresos a la UCIN, 36 casos (12.7 %) fueron ingresados con diagnóstico de Asfixia Neonatal. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron 27 casos (75%), por lo que, sólo quedaron 9 casos (25%) para nuestro estudio. Cabe señalar que, se encontraron 12 casos que cumplieron con criterios gasométricos de Asfixia Neonatal, sin embargo, sólo a 9 de ellos se les aplicó la eritropoyetina (cuadro 1).

Dibujo 1. Casos totales que ingresaron a la UCIN con el diagnóstico de Asfisia Neonatal. Tomado de hoja de recolección de datos.

CASO	PH	DB	LACTATO	VMA	CPAP	CC	OI	EIH	SEG	EDAD MATERNA	PESO	P/EG	GENERO	GESTA	APGAR	VIA DE NACIMIENTO	ANTECEDENTE	ECO	USG TF	CREAT	DIGESTIVO	TGO	TGP	ERITROPOYETINA	CONVULSIONES	ALTA		
1	6.96	-19.8	11.4	0	0	1	1	9	40	20	3570	PAEG	M	1	6-8	VAGINAL	NO	NO	NO	0.96	NO	0	19	SI	NO	DOMICILIO		
2	6.8	0	12.8	1	0	0	3	7	41	26	3500	PAEG	F	1	3-6-8	VAGINAL	MECONIO	NO	NORMAL	0.77	NO	93	35	SI	NO	DOMICILIO		
3	6.99	-16.9	7.1	1	0	2	3	13	40	36	3500	PAEG	M	4	3-7-8	VAGINAL	MECONIO, FORC	NO	NORMAL	0.68	NO	72	21	SI	NO	DOMICILIO		
4	6.8	0	2.8	0	0	0	2	6	40	19	2920	PAEG	M	1	6-9	VAGINAL	NO	NO	NORMAL	0.59	NO	60	13	SI	NO	DOMICILIO		
5	6.92	-16.7	9.5	0	0	1	3	6	42	18	3400	PAEG	M	1	6-8	VAGINAL	KRISTELLER, CCC	NO	NORMAL	0.5	NO	0	0	SI	NO	DOMICILIO		
6	6.96	-13	7.9	0	0	0	0	4	41	26	3700	PAEG	F	3	7-9	CESAREA	FPTP	NO	HIV I	0.89	NO	0	0	SI	NO	DOMICILIO		
7	6.95	-15.8	8	0	0	0	2	28	40	24	2870	PBEG	M	2	7-8	VAGINAL	NO	NO	NORMAL	0.65	NO	33	9	SI	NO	DOMICILIO		
8	6.95	-20	12.6	0	0	0	0	8	42	15	2950	PAEG	F	1	7-8	VAGINAL	PPEP	NO	NO	1.12	NO	30	21	SI	NO	DOMICILIO		
9	6.8	0	11.8	3	0	2	3	29	37	33	4600	PEEG	M	2	5-7-8	CESAREA	PREECLAMPSIA	MH	NORMAL	0.67	STD	123	115	SI	NO	DOMICILIO		
10	7.05	-19.4	5.7	0	0	0	0	15	37	21	2730	PAEG	M	1	7-9	VAGINAL	NO	NO	0.75	NO	45	7	SI	NO	DOMICILIO			
11	7.09	-11.6	6.8	0	0	1	2	14	42	39	2350	RCIU	M	1	3-6-7	CESAREA	MECONIO, BF	NO	NO	1.09	NO	54	11	SI	NO	DOMICILIO		
12	7.01	-16.2	8.5	0	1	1	1	4	40	37	3300	PAEG	M	3	3-8	VAGINAL	KRISTELLER	NO	NO	1.01	NO	100	17	SI	NO	DOMICILIO		
13	7.03	-11.5	7.5	0	0	0	0	4	41	25	2950	PBEG	M	1	6-9	CESAREA	NO	NO	NORMAL	0.8	NO	78	11	SI	NO	DOMICILIO		
14	7	-18.2	8.8	0	0	1	1	5	42	14	2620	PBEG	M	1	6-7-8	CESAREA	KRISTELLER	NO	NO	0.97	NO	0	0	SI	NO	DOMICILIO		
15	7.02	11.1	4.3	0	0	0	0	12	38	18	2400	PBEG	F	1	1-7	VAGINAL	KRISTELLER	NO	NO	1.14	NO	78	18	SI	NO	DOMICILIO		
16	7.06	-13.8	7.6	0	0	0	1	5	40	32	4350	PEEG	F	3	7-9	VAGINAL	KRISTELLER	NO	NO	0.75	NO	0	23	SI	NO	DOMICILIO		
17	7.09	-18	8.4	0	0	0	1	6	41	16	3290	PAEG	F	1	7-8-9	VAGINAL	KRISTELLER	NO	NORMAL	1.34	NO	0	0	SI	NO	DOMICILIO		
18	7.09	-13.7	0	3	0	3	4	25	42	36	2570	RCIU	F	3	3-7-8	CESAREA	MECONIO, PREE	NO	NO	0.38	NO	28	13	SI	NO	DOMICILIO		
19	0	0	0	4	0	4	5	39	39	25	3400	PAEG	F	2	5-7	VAGINAL	NO	NO	HIV II + LEU	1.7	STD	1359	275	NO	SI	DOMICILIO		
20	7.08	-16.1	5.8	0	0	1	2	10	38	30	1650	RCIU	M	6	7-9	CESAREA	NO	NO	EIH	0.93	NO	56	2	NO	NO	DOMICILIO		
21	7.05	-7.4	2.9	7	5	4	3	38	34	19	1850	PBEG	M	2	3-8	CESAREA	NO	NO	EIH	1	ID	52	5	NO	NO	DOMICILIO		
22	7.03	-16.1	5.4	0	0	4	3	44	31	36	1100	PBEG	M	1	6-8-9	CESAREA	NO	PCA,HPA	NORMAL	1.06	ID	0	0	NO	NO	DOMICILIO		
23	7.04	-16.1	8.1	47	3	0	2	50	27	16	850	PAEG	M	1	3-5-7	VAGINAL	PE	PCA	HIV II + EIH	1.31	NO	18	5	NO	SI	FINADO		
24	7.05	-16.4	9.4	0	1	0	1	9	40	17	2970	PAEG	F	1	7-8	VAGINAL	NO	NO	NORMAL	0.85	NO	0	0	NO	NO	DOMICILIO		
25	7.05	11.5	2.4	3	3	4	3	16	36	36	2200	PBEG	M	1	0-3-8	CESAREA	NO	IM	NORMAL	0.92	NO	56	0	NO	NO	DOMICILIO		
26	7.13	-9.2	6.3	1	0	2	3	8	42	27	2990	PBEG	M	4	2-6-8	CESAREA	NO	NO	SH	0.71	NO	65	16	NO	NO	DOMICILIO		
27	7	-21.1	9	0	0	0	0	16	37	29	2500	PAEG	M	2	7-9	CESAREA	SFA	NO	NORMAL	1.12	NO	200	135	NO	NO	DOMICILIO		
28	7.13	-16.9	6.8	0	0	0	2	7	39	17	2670	PBEG	F	1	8-8-9	VAGINAL	MECONIO	NO	NO	0.9	NO	0	0	NO	NO	DOMICILIO		
29	7.01	-12.1	3.4	0	0	3	2	10	39	32	3700	PAEG	F	2	6-8	VAGINAL	NO	NO	NORMAL	0.93	NO	34	19	NO	NO	DOMICILIO		
30	7.02	-11.3	2.6	0	0	1	1	13	37	26	2960	PAEG	M	4	7-8	CESAREA	NO	NO	NO	0.79	NO	65	32	NO	NO	DOMICILIO		
31	7.1	-9	3.8	1	0	3	4	8	41	17	2830	PBEG	M	1	7-9	CESAREA	NO	NO	NO	1.01	NO	57	29	NO	NO	DOMICILIO		
32	7.2	-10.2	2	0	0	2	1	14	40	41	3120	PAEG	F	3	6-8-9	VAGINAL	NO	NO	EIH	0.85	NO	51	21	NO	NO	DOMICILIO		
33	6.85	-17.5	10.3	1	0	0	1	6	42	25	3390	PAEG	M	4	7-9	CESAREA	NO	NO	NO	1.2	NO	0	0	NO	NO	DOMICILIO		
34	6.94	-15.2	0	1	2	4	0	75	30	22	1250	PAEG	F	2	6-8	VAGINAL	PELVICO	FOP	EIH	0.83	ID	49	5	NO	NO	DOMICILIO		
35	6.9	-15	11.5	0	0	1	7	24	40	19	2700	PBEG	F	1	6-8-9	VAGINAL	NO	NO	NORMAL	1.07	ID	79	16	NO	NO	DOMICILIO		
36	6.91	-18.9	0	0	0	0	0	1	41	19	4100	PEEG	M	1	8-9	VAGINAL	FORCEPS	NO	NO	0	0	0	0	0	0	0	0	TRASLADO

Por lo tanto, la incidencia de pacientes que ingresaron a la UCIN del 01 marzo al 30 de noviembre de 2018 con el diagnóstico de Asfixia Neonatal fue de 12 casos (4.2%) de recién nacidos con Asfixia Neonatal, sin embargo, para nuestro estudio se utilizaron 9 casos porque son los que cumplieron con los criterios de inclusión.

En la Tabla 1 (Ilustración 3 ver anexo), podemos observar la frecuencia de casos con Asfixia Neonatal que ingresaron con ese diagnóstico a la UCIN. De los 36 casos, se eliminaron 27 (75%) y 9 casos (25%) cumplieron los criterios gasométricos para el diagnóstico de Asfixia Neonatal.

Tabla 1. Recién nacidos con Asfixia Neonatal. Tomado de hoja de recolección de datos

	# de casos	Porcentaje (%)
Ingresado con Dx de APN	36	100
Eliminados	27	75
Con criterios de APN	12	33.3
A estudiar	9	25

APN. Asfixia Perinatal

Todos tuvieron un seguimiento hasta el alta de UCIN.

De los 9 casos estudiados, todos sobrevivieron y se fueron de alta a su domicilio. En la Tabla 2 (Ilustración 2 ver anexo) Se observa la frecuencia de crisis convulsivas en los casos con criterios gasométricos de Asfixia Neonatal. Ningún caso de crisis convulsivas se presentó en estos pacientes, mientras tanto, se presentaron dos

casos a los que no se les administró eritropoyetina y que no tuvieron criterios de Asfixia Neonatal. Uno de los pacientes que presentaron crisis convulsivas, la presentó a las a las 32 horas de vida (además de que presentó en el USG transfontanelar hemorragia intraventricular grado IV, edema cerebral y encefalopatía hipóxico-isquémica, posteriormente en el control por USG transfontanelar presentó Leucomalacia; se realizó TAC de cráneo en el que se observó zonas de infarto múltiples), mientras el segundo paciente presentó la crisis convulsiva a los 36 días de vida, cabe señalar que tiene el antecedente de prematurez extrema y nacimiento por vía vaginal, repercusión metabólica al nacimiento que se puede observar en el lactato y el Apgar bajo a los 5 minutos de vida. Además, podemos observar que la mortalidad se presentó en una ocasión en los casos que no se les administró eritropoyetina y que no presentó criterios de Asfixia Perinatal, pero que presentó prematurez extrema y repercusión metabólica observada en los niveles de lactato y Apgar bajo persistente a los 5 minutos de vida.

Tabla 2. RN con criterios de Asfixia y frecuencia de crisis convulsivas y mortalidad. Tomado de hoja de recolección de datos.

Variable	Con eritropoyetina	Sin eritropoyetina
Crisis convulsivas	0	0
Mortalidad	0	0

En la tabla 3 (Ilustración 3 ver anexo), de acuerdo con las variables tomadas para medir las complicaciones debidas a la Asfixia Neonatal en los casos que se les administró eritropoyetina: las complicaciones a nivel respiratorio en tres casos ameritaron apoyo con ventilación mecánica asistida (2 de ellos durante 1 día y el tercero por 3 días), posteriormente progresaron a cámara cefálica (0, 2 y 2 días

respectivamente) y oxígeno indirecto (3 días para los 3 casos), sin embargo, hubieron dos casos que ameritaron cámara cefálica (1 día para los dos casos) y posteriormente oxígeno indirecto (1 y 3 días respectivamente), también se presentaron 2 casos que ameritaron solo apoyo de oxígeno indirecto (1 y 2 días respectivamente), por último, se presentaron dos casos que no requirieron apoyo de oxígeno (tabla 4 e Ilustración 4 ver hoja anexo), también señalar que en estos casos tuvieron diagnósticos a su ingreso de Síndrome de Aspiración de Meconio, Neumonía congénita y ser hijo de madre diabética; en tanto las complicaciones cardiovasculares se presentó en 1 caso, al cual se le realizó un ecocardiograma que reportó cardiomiopatía hipertrófica, además que requirió apoyo de aminos por 3 días; un caso presentó alteración renal, por estudio de laboratorio nos reportó el nivel de creatinina de 1.12 mg/dl, cabe mencionar que la t student de 0.02035, no significativa con la media poblacional, sin embargo, el promedio fue de 0.758 en pacientes con administración de eritropoyetina y de 0.93 en pacientes sin administración de eritropoyetina; en la cuestión digestiva, un paciente presentó alguna alteración directa por la Asfixia Neonatal; a nivel hepático, se presentaron dos casos con elevación de niveles de TGO y TGP, se encontró una t student de 0.9723 no significativa en la media de la población, sin embargo, en cuanto a promedio de TGO fue de 45.6 con la administración de eritropoyetina y de 125.94 sin eritropoyetina, en tanto, los niveles de TGP, el promedio fue de 25.8 con eritropoyetina y 32.94 sin eritropoyetina; por último, en tanto a lo neurológico, clínicamente ninguno de los casos presentó hipotonía ni letargia ni alteración en los reflejos ni crisis convulsivas, pero se presentó un caso al cual se le realizó ultrasonido transfontanelar con reporte de Hemorragia Intraventricular grado I.

Mientras tanto, en los casos a los que no se les administró eritropoyetina, presentaron en 2 casos hemorragia intraventricular, 5 casos con enfermedad hipóxico-isquémica, 1 caso con surcos hiperecogénicos y 1 caso con Leucomalacia. Al caso que presentó Leucomalacia, se le realizó a los 14 días de vida TAC de cráneo, el cual reportó zonas de infartos múltiples.

Tabla 3. Complicaciones a nivel sistémico en RN con Asfixia Neonatal. Tomado de hoja de recolección de datos

Complicación	Con eritropoyetina	Sin eritropoyetina
Neurológica	1	7
Respiratoria	7	17
Cardiovascular	1	1
Renal	1	12
Digestiva	1	5
Hepática	2	3

. Tabla 4. RN con Asfixia Neonatal con administración de eritropoyetina que ameritaron apoyo de oxígeno (los números se refieren a días). Tomado de hoja de recolección de datos

CASO	VMC	CPAP	CC	OI
1	0	0	1	1
2	1	0	0	3
3	1	0	2	3
4	0	0	0	2
5	0	0	1	3
6	0	0	0	0
7	0	0	0	2
8	0	0	0	0
9	3	0	2	3

En la tabla 5 se observa la asociación de casos de Asfixia Neonatal a los que se les administró eritropoyetina con la edad, peso y sexo. En la que se observa que todos los casos son recién nacidos de término, como edad mínima 37 semanas y máximo

42 semanas, con un promedio de 40.3 semanas de edad gestacional, con una t de student 0.0065 lo cual es significativa, diferente a la media poblacional. Con respecto al peso para la edad gestacional, se presentaron 7 casos con peso adecuado para la edad gestacional, 1 caso con peso bajo para la edad gestacional y 1 caso con peso elevado para la edad gestacional (ilustración 4 ver hoja anexo), se observó que la moda fue de 40 semanas de edad gestacional, la cual se presentó en 4 ocasiones. El peso mínimo fue de 2870 gramos, mientras tanto el peso máximo fue de 4600 gramos, con un promedio de 3445.5 gramos, se obtiene t student de 0.003, estadísticamente significativa, lo que significa que hay diferencia con la media poblacional. En cuanto al género, los RN con Asfixia Neonatal fueron 6 casos (66.7 %) masculinos y 3 casos (33.3 %) femeninos, se encontró una relación 2:1 (ilustración 5 ver hoja anexo).

Tabla 5.. Relación de RN con criterios de Asfixia Neonatal con la edad gestacional, peso y género. Tomado de hoja de recolección de datos.

CASO	SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL	PESO (gramos)	PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL	GENERO
1	40	3570	PAEG	Masculino
2	41	3500	PAEG	Femenino
3	40	3500	PAEG	Masculino
4	40	2920	PAEG	Masculino
5	42	3400	PAEG	Masculino
6	41	3700	PAEG	Femenino
7	40	2870	PBEG	Masculino
8	42	2950	PAEG	Femenino
9	37	4600	PEEG	Masculino

En la tabla 6 (ilustración 6 ver hoja anexo) observamos la asociación entre la edad materna y los pacientes con Asfixia Neonatal y que se les administró eritropoyetina, se observa que se presentaron cuatro casos en el grupo de 15 a 20 años y 21 a 35

años, solo un caso tuvo como antecedente que la madre tuvo más de 35 años, presenta una t de student 0.47, no significativa, lo cual indica que no hay diferencia a la media poblacional.

Tabla 6. Relación de RN con Asfixia Neonatal con la edad materna. Tomado de hoja de recolección de datos

Grupo (años)	Casos		Porcentaje (%)	
	C/E	S/E	C/E	S/E
< 15	0	0	0	0
15-20	4	6	44.4	35.3
21-35	4	8	44.4	47.1
>35	1	3	11.1	17.6

C/E con eritropoyetina, S/E sin eritropoyetina

En la tabla 7 (ilustración 7 ver hoja de anexo), muestra la relación entre la vía de nacimiento y los casos con Asfixia Neonatal, se puede observar que 7 casos (77.8 %) fueron producto de parto vaginal y 2 casos (22.2 %) por cesárea. Cabe señalar, que los pacientes que nacieron por parto vaginal presentaron como antecedentes: 2 casos presentaron líquido meconial, 1 caso se obtuvo con fórceps, 1 caso presentó al nacimiento circular de cordón apretado a cuello, en 3 casos no se tuvieron antecedentes; en cuanto a los dos nacimientos por cesárea, una fue indicada por falta de progreso de trabajo de parto y la otra porque la madre presentó preeclampsia con datos de severidad.

Tabla 7. Asociación de RN con Asfixia Neonatal con la vía de nacimiento. Tomado de hoja de recolección de datos

VÍA DE NACIMIENTO	# CASOS		PORCENTAJE (%)	
	C/E	S/E	C/E	S/E
Vaginal	7	8	77.8	47
Cesárea	2	9	22.2	53

C/E con eritropoyetina, S/E sin eritropoyetina

En la tabla 8 (ilustración 8 ver hoja de anexo) se muestra la relación de la estancia hospitalaria en los RN con Asfixia Neonatal, en donde se observa como mínimo 4

días y máximo 29 días, teniendo como promedio 12.22 días, como resultado de la t de student 0.446 lo cual no es significativa, es diferente a la media poblacional.

Tabla 8. Relación de RN con Asfixia Neonatal con los días de estancia hospitalaria. Tomado de hoja de recolección de datos

CASO	ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)
1	9
2	7
3	13
4	6
5	6
6	4
7	28
8	8
9	29

En la tabla 9, se muestra la comparación en diferentes variables en relación con casos que tienen Asfixia Neonatal y administración de eritropoyetina con pacientes que tienen diagnóstico de Asfixia Neonatal al ingreso a la UCIN sin la administración de eritropoyetina. De acuerdo a las variables que se tomaron en cuenta, los primeros no tuvieron casos de crisis convulsivas (0 vs 2), los niveles promedio de creatinina fueron más bajos (0.75 vs 0.93), los niveles promedio de TGO fueron mas bajos (45.8 vs 143.7), los niveles promedio de TGP fueron más bajos (25.8 vs 38.5), las alteraciones digestivas se presentaron con menos frecuencia (0.11 vs 0.29), la mortalidad fue similar (0 vs 0), la vía de nacimiento no fue similar, el peso fue similar en ambos grupos, la edad gestacional fue en promedio mayor en el primer grupo (40.33 vs 37.14), la edad materna fue menor en el primer grupo (24.11 vs 26.28), la estancia hospitalaria fue menor (12.2 vs 20.14).

Tabla 9. Comparación entre RN con Asfixia Neonatal con y sin administración de eritropoyetina. Tomado de hoja de recolección de datos.

Variable	Promedio Con eritropoyetina	Promedio Sin eritropoyetina	t student
Crisis convulsivas	0	2	
Creatinina	0.758	0.93	0.02035
TGO	45.8	143.7	0.9723
TGP	25.8	38.5	0.9723
Alteración digestiva	0.11	0.29	
Mortalidad	0	0	
Vía de nacimiento	NV	NV	0.6707
Peso	3445.5	2485	0.0065
Edad gestacional	40.33	37.14	0.0368
Edad materna	24.11	26.28	0.2599
Estancia hospitalaria	12.2	20.14	0.000000011

NV. no valorable

En nuestro estudio, con criterios de inclusión rígidos, la duración limitada del tratamiento, dosis bien definidas, alto cumplimiento, exclusión de otros grupos, número relativamente bajo de pacientes, la administración de eritropoyetina en pacientes con Asfixia Neonatal tuvo eficacia de acuerdo con: ningún caso presentó crisis convulsivas, las complicaciones sistémicas fueron menores, la estancia hospitalaria fue menor. La eficacia no es estadísticamente significativa ya que la muestra es pequeña, pero clínicamente es muy significativa, ya que las variables que se estudiaron presentaron una mejoría clínica. Estadísticamente con las variables medibles, tenemos una eficacia de 66.66 %, ya que, de las 9 variables, 3 de ellas no fueron significativas.

Tabla 10. Eficacia estadística.

EFICACIA	
RA / RE	
RANGOS	PUNTOS
0 – 20%	0
21 – 40%	1
41 – 60%	2
61 – 80%	3
81 – 90%	4
>91%	5

9. DISCUSIÓN

Al realizar este trabajo hemos encontrado los criterios para seleccionar a los pacientes a estudiar (neonatos afectados con Asfixia Neonatal), ya que la definición de asfixia es unánime cuando se revisan las publicaciones sobre el tema. Así encontramos la estricta definición del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la Asfixia Neonatal IMSS-632-13, en los cuales nos guiamos para este estudio.

En nuestro país existen protocolos de actuación específica para recién nacidos con criterios de Asfixia Neonatal, se debe contar con personal entrenado, así mismo se refiere apagar la cuna de reanimación una vez estabilizado. En cualquier caso, es pertinente monitorizar la temperatura central en el área de estabilización más aún si se retiran las fuentes de calor externa. A continuación, se debe monitorizar de diversas funciones fisiológicas, incluyendo frecuencia cardiaca, tensión arterial, función respiratoria y temperatura, que son práctica estándar en el cuidado de estos recién nacidos. Existe una controversia en diversos centros hospitalarios en caso de una pronta recuperación clínica del recién nacido asfixiado, en este caso podrá quedarse con su madre o por el contrario, sería conveniente un período de monitorización en la UCIN evitando además el inicio inmediato de la alimentación enteral ante una potencial situación de hipoperfusión intestinal. En nuestro estudio, todos los recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal e hipoxia perinatal se ingresaron al área de UCIN, evitando el inicio inmediato de alimentación enteral.

También, cabe señalar que en nuestro estudio se encontró una incidencia del 0.61 % de casos con Asfixia Neonatal, la cual es más alta si la comparamos con la Guía de Práctica Clínica¹⁸.

Es importante utilizar una escala clínica para graduar la severidad de la encefalopatía, existe la escala SARNAT (utilizada en este estudio) y la escala García-Alix, por mencionar algunas. Las escalas ofrecen una aproximación estandarizada, sistemática y permiten un criterio por profesionales con diferente grado de entrenamiento neurológico y permiten comparar la evolución de los pacientes en grupos homogéneos. En nuestro estudio, los casos estudiados presentaban con la escala SARNAT leve o moderado, la cual nos permitió observar que con la ayuda de la administración de eritropoyetina se tuvo la prevención para presentar crisis convulsivas.

Nuestro estudio muestra áreas de mejora, como son la importancia de tener eritropoyetina disponible en cualquier momento, así como también tener al personal entrenado con experiencia en el manejo de complicaciones asociadas a la EHI; así como también, contar con equipos para realizar electroencefalograma disponible. En este estudio, se observó que se utilizó la dosis de eritropoyetina a 1000 UI/kg/dosis, cada 24 horas por 3 dosis, ya que en la literatura se observa que proporciona un área bajo la curva mejor si se administra una dosis mayor o menor, además que traspasa la barrera hematoencefálica y tiene su efecto neuroprotector.

La atención brindada a los recién nacidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales ha permitido aumentar la supervivencia de estos, pero al mismo tiempo, ello supone el egreso de un número cada vez mayor de neonatos de alto riesgo. Con esto, se han mejorado las tasas de supervivencia, pero también se ha aumentado la aparición de secuelas en el neurodesarrollo en una proporción significativamente elevada de sobrevivientes en la etapa de lactante, escolar o mayor. En el estudio de Nuñez (2017), menciona que la mortalidad en países industrializados puede ir de 1-8 / 1000 RNV, pudiendo llegar hasta 26 / 1000 RNV en países no industrializados, en nuestro estudio, la tasa de mortalidad fue de 0 / 1000 RNV, en los pacientes ingresados a la UCIN con diagnóstico de Asfixia Neonatal.

Diversos estudios han comprobado las secuelas neurológicas de la hipoxia perinatal las cuales pueden ir desde leves hasta severas. En el estudio de la Dra Rogers³¹ (2014), menciona que las alteraciones neurológicas presentes en estos pacientes eran la hipotonía, la letargia y pobre succión, sin embargo, en nuestro estudio, los pacientes a los que se tuvo diagnóstico certero de Asfixia Neonatal y se les administró la eritropoyetina, se fueron de alta sin datos clínicos de letargia, ni hipotonía ni alteraciones en los reflejos primitivos. Los neonatos con Asfixia Neonatal que corren más riesgo de morir o presentar discapacidad neurológica posterior son los que presentan puntuaciones de Apgar bajas persistentes o signos neurológicos y convulsiones en las primeras 48 horas de vida. La puntuación Apgar

normal no excluye la posibilidad de futuras secuelas neurológicas. En nuestro estudio, todos los casos estudiados a los 5 minutos presentaban un Apgar igual o mayor a 6.

En ningún caso estudiado al cual se le administró la eritropoyetina se observó algún efecto adverso (policitemia, trombosis, crisis convulsivas, hipertensión).

La intención de este trabajo es que se aporte información y gracias a ello se dispone de datos únicos, no previamente conocidos que ofrecen un panorama global sobre la asistencia que se dá al recién nacido con Asfixia Neonatal y candidato a administración de eritropoyetina durante las primeras 6 horas de vida en nuestro medio. La información aportada por este trabajo es relevante, especialmente para dimensionar la práctica asistencial en nuestro país durante las horas de oro del recién nacido con asfixia en riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica y mostrar aspectos de posible mejora y / o disminuir los riesgos de complicaciones y / o disminuir secuela y mostrar aspectos para poder dirigir adecuadamente los esfuerzos encaminados a ofertar una asistencia adecuada en este marco temporal.

Las convulsiones en el periodo neonatal nos indican que existe una disfunción del Sistema Nervioso Central. En este periodo las crisis convulsivas de origen idiopática solo son de forma excepcional (1-2%). La incidencia aumenta en hasta un 25 % cuando hay una agresión directa ya sea aguda o pueden reiterarse de manera

crónica sobre el SNC. En nuestro estudio, los 9 pacientes estudiados, ninguno presentó crisis convulsivas, al menos clínicamente no se observaron. Sin embargo, en los casos que no tenían criterios de Asfixia Neonatal y no se les administró eritropoyetina, pero que tenían alteración metabólica, presentaron crisis convulsivas en 2 de ellos, por lo que existiría la posibilidad, de que con la administración del neuroprotector, no las hubieran presentado.

En esta investigación se hace evidente una asociación entre la edad gestacional / peso y la presencia de Asfixia Neonatal. Un estudio (Sheth y cols.) mencionan una menor incidencia entre la semana 30-36 (4.8%) frente al grupo de término (11.9%), mientras que en prematuros extremos con menos de 30 semanas de gestación la incidencia fue de 14.1%. Los neonatos con encefalopatía moderada, tienen mortalidad relativamente baja (5%), mientras el 60-100% de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas severas. En nuestro estudio, los pacientes a los que se les administró eritropoyetina se fueron clínicamente sin datos de crisis convulsivas, con buena succión y deglución.

En un estudio realizado por la Dra. Wu³⁰ (2012), menciona que el promedio de hospitalización fue de 13.5 días (rango de 6 – 36 días), mientras que en nuestro estudio tuvo un promedio de 12.2 días (rango de 4-29 días).

De la población en estudio, 7 pacientes presentaban algún factor de riesgo para Asfixia Neonatal. Se ha descrito en estos casos, que algunos factores de riesgo conllevan a una alta probabilidad de ocasionar una afectación del desarrollo psico-neuro-sensorial entre los que destaca el peso al nacimiento. Al tener en cuenta que el intervalo entre la lesión neurológica inicial y el desarrollo de un daño permanente ofrece una ventana de oportunidad para empezar algunas intervenciones terapéuticas con la finalidad de detener el daño o promover la evolución neurológica de los niños, resulta crucial hacer la identificación temprana de aquellos recién nacidos con riesgo alto que puedan verse beneficiados por un manejo neuroprotector. En nuestro estudio, identificamos ciertos factores predisponentes como la presencia de líquido amniótico meconial, uso de parto instrumentado, cordón umbilical apretado a cuello y madre con preeclampsia severa.

10. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, con criterios de inclusión rígidos, la duración limitada del tratamiento, dosis bien definidas, alto cumplimiento, exclusión de otros grupos, número relativamente bajo de pacientes, la administración de eritropoyetina en pacientes con Asfixia Neonatal tuvo eficacia de acuerdo con: ningún caso presentó crisis convulsivas, las complicaciones sistémicas fueron menores, la estancia hospitalaria fue menor. La eficacia no es estadísticamente significativa ya que la muestra es pequeña, pero clínicamente es muy significativa, ya que las variables que se estudiaron presentaron una mejoría clínica. Estadísticamente con las variables medibles, tenemos una eficacia de 66.66 %, ya que, de las 9 variables, 3 de ellas no fueron significativas. En los Estados Unidos, la hipotermia ha sido considerado como el estándar para el cuidado neuroprotector para niños con EHI, sin embargo, en caso de no contar con ello, se puede dar el beneficio de manejarse solamente con eritropoyetina³⁰, por lo que en nuestro estudio podemos apoyar que se puede utilizar solamente la eritropoyetina como único tratamiento neuroprotector, además de que es relativamente fácil de administrar.

La evaluación clínica y electroencefalografía temprana podría ser de utilidad para orientar, modificar o sugerir conductas terapéuticas y de seguimiento en recién nacidos con factores de riesgo de daño neurológico, para lo cual resultaría crucial la creación de programas que permiten la evaluación temprana y seguimiento de los recién nacidos identificados con factores de riesgo.

La Asfixia Neonatal continúa siendo un grave problema en nuestro medio. A pesar de la generalización de la hipotermia, la morbimortalidad sigue siendo muy elevada.

Las sustancias neurotóxicas son agentes patogénicos importantes, por lo tanto, la disminución de su producción, su neutralización o el bloqueo de las vías inflamatorias o pro-apoptóticas que activan constituyen estrategias que, solas o combinadas, pueden mejorar el pronóstico de supervivencia íntegra de los neonatos.

De acuerdo a nuestro resultado global, el uso de la eritropoyetina es eficaz, sin embargo, dado que nuestro grupo de pacientes es de tamaño reducido, los resultados no deben llevarnos a conclusiones definitivas, sino provisionales; no obstante, son estadísticamente significativos y creemos que suponen un avance en el establecimiento de un método rápido y fácil de aplicar para el reconocimiento precoz (en la primer hora de vida) de aquellos neonatos con asfixia que presentan un riesgo elevado de padecer secuelas neurológicas importantes y que por ello son candidatos a recibir tratamiento de rescate con fármacos neuroprotectores.

En nuestro estudio se encontró lo siguiente:

- La incidencia de pacientes que ingresaron a la UCIN con el diagnóstico de Asfixia Neonatal fue de 0.61 %
- El género que se afecta más es en masculinos que en mujeres, una relación 2:1
- La frecuencia de crisis convulsivas en pacientes con Asfixia Neonatal y administración de eritropoyetina fue de cero.
- La mortalidad relacionada con Asfixia Neonatal y administración de eritropoyetina fue de cero.

- El sistema que más se vió afectado secundaria a Asfixia Neonatal en general fue el respiratorio en 7 casos.
- No se encontró ningún efecto adverso a la administración de eritropoyetina como por ejemplo trombosis, hipertensión, policitemia, crisis convulsivas.
- Se observó menos alteración en la creatinina, TGO, TGP y alteraciones digestivas.
- Los 9 casos fueron de término. De los cuales, 7 de ellos tuvieron peso adecuado para la edad gestacional. El peso mínimo fue de 2870 gr, el peso máximo 4600 gr, con un promedio de 3445.5 gramos.
- El grupo de edad materno que más se vió afectado fue el de 15 a 20 años y el de 21 a 35 años en un 44.4 % respectivamente.
- De los 9 casos que se estudiaron, 7 pacientes nacieron por vía vaginal y 2 por vía cesárea. Con antecedentes de presentar líquido meconial, utilización de fórceps, cordón umbilical a cuello, periodo de parto expulsivo prolongado y falta de progreso de trabajo de parto.
- Los días de estancia hospitalaria fueron mínimo 4 días y máximo 29 días, teniendo como promedio 12.2 días.

Estos resultados podrían proporcionar más información si, junto a la tabla de puntuaciones de variables cénicas y bioquímicas, incluimos estudios neurorradiológicos y neurofisiológicos (ecografía cerebral y monitorización electroencefalográfica), y más aún si se realiza un estudio prospectivo y

multicéntrico para obtener una muestra más amplia. Por último, estos estudios deberían realizarse a más largo plazo, con el fin de identificar secuelas significativas en la etapa de lactante o escolar.

11.RECOMENDACIONES

Un aspecto clave es continuar con un “*algoritmo asfixia - neuroprotección*” de manera muy precoz, si bien, el manejo principal sería la hipotermia monitorizada, en nuestro medio hospitalario, por ejemplo, no se cuenta con este recurso, por lo que el tratamiento sería con medicamentos neuroprotectores, en primera instancia eritropoyetina. La creación y la puesta en marcha de éste código mediante una serie de acciones en secuencia que se denomina “*cadena de neuroprotección cerebral*”, permitiría poner en alerta al equipo que participa desde la reanimación neonatal en el momento periparto así como en el transporte y durante su estancia durante las primeras 6 horas de vida en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Éste algoritmo consistiría en:

- a. Identificar a paciente con riesgo prenatales
- b. Evaluación al nacimiento: identificar recién nacidos con asfixia perinatal y atención por personal capacitado. ACTIVAR “*ALGORITMO ASFIXIA-NEUROPROTECCIÓN*”. Tomar medidas en sala de partos: dar aporte de oxígeno al 21%, monitorización de FC y SaO₂ preductal, evitar expansiones de volumen, evitar bicarbonato, apagar fuentes de calor una vez recuperada la FC, monitorizar la temperatura central (mantener entre 34 y 36 °c), evaluar el grado de encefalopatía.
- c. Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Evitar factores agravantes: hipertermia y cambios de tensión arterial, hipocarbica, hipo/hiperoxia, control de pH, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, tratar crisis convulsivas.

- d. Tratamiento médico: 1. Hipotermia; 2. Tratamiento médico (eritropoyetina u otro).
- e. Estudios de laboratorio y gabinete. Biometría hemática, troponina, CK, CK BB, pruebas de función hepática, pruebas de función renal; electroencefalograma, ultrasonido trasfontanelar, tomografía axial computarizada, imagen de resonancia magnética, enolasa neuronal específica (NSE).
- f. Solicitar interconsulta para valoración por Oftalmología, Neurología.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Orgado J, Vento Torres M. Prevención del daño cerebral hipóxico-isquémico neonatal: viejos problemas, nuevas esperanzas. *Rev Mex Ped* 2006; 73: 184-191
2. du Plessis AJ, Voipe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 151-157
3. Berger R, Garnier Y. Perinatal brain injury. *J Perinat Med* 2000; 28: 261-285.
4. Groenendaal F, De Vries L. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Semin Neonatol* 2000; 5: 17-32.
5. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 56-64.
6. Martínez-Orgado J, Ruiz-Gayo M, Cano MV, Alonso MJ, González R, Bonet B, Marín J. Metabolismo neuronal en el daño hipóxico-isquémico. Isquemia y reperfusión cerebral. *Revista Latinoamericana de Neonatología (RELAN)* 1999; 1 (Supl 1): 235-242.
7. Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. *Pediatrics* 1996; 98: 103-107.
8. Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207: 3221-3231.
9. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100: 1004-1014.
10. Ilcor 2005 Guidelines. *Circulation* 2005; 112: III-91-III-99.

11. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate* 2005; 87: 27-34.
12. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574-1584.
13. Sola A, Weng TC, Hamrick SEG, Ferriero DM. Potential for protection and repair following injury to the developing brain: a role for erythropoietin? *Pediatr Res* 2005; 57: 110R-117R.
14. Spandou E, Papadopoulou Z, Soubasib V, Karkavelasc G, Simeonidou C, Pazaitia A, Guiba-Tziampiria O. Erythropoietin prevents long-term sensorimotor deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Brain Research* 2005; 1045: 22-30.
15. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47: 345-358.
16. Martínez-Orgado J, Fernández LD, Bonet B, Lizasoain I, Romero J. El sistema cannabinoide y su importancia en el período perinatal. *AnPediatr(Barc)* 2005; 63: 433-440.
17. Fernández-López D, Martínez-Orgado J, Nuñez E, Romero J, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Characterization of neuroprotective effect of the

cannabinoid agonist WIN55212 in an *in vitro* model of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Pediatr Res* 2006 (in press).

18. GPC. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica. IMSS 371-10
19. GPC. Diagnóstico y tratamiento de la Asfixia Neonatal. IMSS 632-13
20. Prakash R, M R Savitha, B Krishnamurthy. Neurodevelopmental Outcome at 12 months of postnatal Magnesium Sulphate Therapy for Perinatal Asphyxia. *J Nepal Paediatr Soc* 2016; 36 (3): 256-262.
21. Escobar M, Weiss M, Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (4): 397-403.
22. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Baharawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human Recombinant Erythropoietin in Asphyxia Neonatorum: Pilot Trial. *Pediatrics* 2010; 125; e 1135-e1142.
23. Foley, Michael, Alarab May, Daly Leslie. Term neonatal asphyxial seizures and peripartum deaths: lack of correlation with a rising cesarean delivery rate. 2005 192 (1): 102-108
24. Levene Malcolm, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. 1985, 11 (1): 21-26
25. Parikh P, Juul S. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. 2017; 1-7
26. Newville J, Jantzie LL, Cunningham LA (2017) Embracing oligodendrocyte diversity in the context of perinatal injury. *Neural Regen Res* 12 (10):1575-1585

27. Troncoso L, Menéndez P. Convulsiones neonatales: diagnóstico y manejo. Revista chilena de Pediatría. V.72 n. 3. Santiago. Mayo 2001.
28. Vazquez, S. Crisis convulsivas en el período neonatal. An Pediatric Contin. 2011;9(5): 304-9
29. Frymoyer, A, Juul S. High doses erythropoietin population pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. Pediatr res. 2017. June; 81 86): 865-872
30. Wu Y, Bauer L. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. PEDIATRICS volumen 130, number 4. October 2012
31. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock DE, et al. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Neurol. 2014;51(5):657–62.
32. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: Risk factor for adverse outcomes. Pediatrics, 2008; 122:491-9
33. Vericat A, Riesgo neurológico Enel niño de mediano riesgo neonatal. Acta Pediátrica de México. 2017 julio;38(4):255-266.

13. ANEXOS

ANEXOS. 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR BELISARIO DOMINGUEZ”

“CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PROCEDIMIENTOS HOSPITALARIOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA”

Fecha: _____ Hora: _____
Nombre del paciente: _____ edad: Recién Nacido. No.
Exp: _____
Nombre del familiar o representante legal: _____
domicilio: _____ Identificado con: _____

Por este medio y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, en este acto otorgo al **Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” SERVICIO DE NEONATOLOGIA** mi autorización, como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del menor cuyo nombre y número de expediente aparecen en el recuadro superior de este documento para que se le realicen, los siguientes procedimientos:

_____ tipo:
sin anestesia _____ con anestesia _____

los cuales me han sido amplia y suficientemente explicados y no tengo ninguna duda. Estoy enterado y acepto que tales procedimientos forman parte del manejo que el paciente requiere y que los beneficios que con ellos se pretenden obtener pueden ser: completar el estudio y diagnóstico del padecimiento, o lograr mejoría parcial o total de la función de las estructuras intervenidas, o prevenir el daño o afección de órganos y tejidos, o mejorar la calidad de vida del enfermo de acuerdo a la naturaleza del padecimiento en sí. Del mismo modo estoy consciente y acepto que la medicina, la anestesiología y la cirugía no son ciencias exactas y, por lo tanto, no hay garantías en cuanto a los resultados de la práctica de estas disciplinas.

He sido informado que los riesgos más importantes que el paciente correrá en virtud de su estado clínico actual, la naturaleza de su enfermedad y de los procedimientos a los que será sometido son:

_____ además de los inherentes a todo procedimiento diagnóstico, terapéutico, quirúrgico o anestesiológico, pueden ser: sangrado, infección local o sistémica, lesión de estructuras vecinas, alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas o del equilibrio ácido base, hipoxia, reacciones de hipersensibilidad a fármacos o material de curación, dehiscencia de heridas, sepsis grave, dificultad respiratoria severa, muerte, etc. También estoy consciente y acepto que existen riesgos y contingencias adicionales, complicaciones derivadas de factores intrínsecos o extrínsecos del paciente, así como situaciones de urgencia que pueden presentarse en cualquier momento durante y posterior al manejo del paciente y que no son previsible; ante lo cual autorizo al personal de la institución para que actúe con libertad prescriptiva bajo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica. Estoy informado que el o los procedimientos serán efectuados por: los médicos Neonatologos a cargo del paciente, en turno matutino, vespertino, nocturno, así como el personal designado por la

institución, de igual forma estoy consciente y acepto que tanto el médico como el personal que atenderá al paciente pueden ser substituidos por necesidades del hospital y/o Servicio, sin que por ello esta autorización pierda sus alcances y efectos legales.

Así mismo estoy de acuerdo y enterado de que en caso necesario mi paciente puede ser trasladado a otra institución de salud, para completar su diagnóstico y tratamiento, lo cual autorizo sin alguna responsabilidad para este Hospital y/o servicio por el tratamiento instalado en otra unidad médica.

Se autoriza al personal de salud para que lleven a cabo los actos y procedimientos necesarios en caso de contingencia y urgencia derivados del acto autorizado, atendiendo al principio de libertad de prescripción médica. Si el médico descubre algún padecimiento diferente y no sospechado durante la hospitalización, le autorizo que realice el tratamiento ó procedimiento que considere necesario para éste.

Se me ha informado que de no existir este documento en mi expediente, no se podrá llevar a cabo el procedimiento planeado.

La administración de medicamentos también implica riesgos; el más importante de estos, aunque poco frecuente, es el riesgo de sufrir alguna reacción a los medicamentos y que pueden causar la muerte. Autorizo el uso de estos por la persona responsable de este servicio por ser necesarios para mi paciente.

Estoy enterado (a) de que no existe garantía ni seguridad sobre los resultados del procedimiento y que es posible que pueda no curar la enfermedad que presento. Enterado (a) de todo lo anterior, otorgo mi consentimiento, ya que he leído y entendido el contenido de este formato, se me han aclarado a mi entera satisfacción todas mis dudas respecto al procedimiento a seguir, por lo que firmo el presente, siendo las _____ horas del día _____.

CEDULA, NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE

TESTIGO

TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA

NEGACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por la presente, NIEGO el consentimiento para que sean practicados en mi o en mi representado el procedimiento medico y lo que derive de ella, consciente de que he sido informado de las consecuencias que resulten de esta negativa.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

REVOCACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por la presente, REVOCO el consentimiento otorgado en fecha _____ y es mi deseo no proseguir el procedimiento medico que se indica en mi o en mi representado a partir de esta fecha _____ relevando de toda responsabilidad al médico tratante, toda vez que he entendido los alcances que conlleva esta revocación.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

Nota: Si el paciente por razón de su edad o estado de salud no puede firmar el presente consentimiento, deberá realizarlo en su nombre un familiar, el tutor, o en su caso, el Representante Legal; en la inteligencia de que si esto no es posible, se procederá conforme a lo dispuesto por el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Servicios de Atención medica. (Firmando 2 testigos presenciales).

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BELISARIO DOMINGUEZ"					
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES					
NOMBRE: _____			EXPEDIENTE _____		
F. NACIMIENTO _____	SEXO _____	F. DE INGRESO _____	F. EGRESO _____	D. ESTANCIA _____	
SDG _____	PESO _____	APGAR _____	VIA DE NAC _____	MUESTRA DE CORDÓN SI / NO	
PH _____	PCO2 _____	PO2 _____	LACTATO _____	HCO3 _____	DE _____ SO2 _____
ERITROPOYETINA SI NO		DOSIS _____			
EFFECTOS ADVERSOS. POLICITEMIA HIPERTENSION CRISIS CONVULSIVAS TROMBOSIS RETINOPATIA					
CK TOT _____	CK MB _____	TGO _____	TGP _____	CREATININA _____	PLAQUETAS _____ ERITROBLASTOS
APOYO VENTILATORIO: VMA (DIAS _____) CPAP (DIAS _____) CAMARA CEFALICA (DIAS _____) OXIGENO INDIRECTO(DIAS _____)					
CONVULSIONES _____		TIPO DE CONVULSIONES _____		TRATAMIENTO _____	
EDAD DE APARICIÓN DE LAS CRISIS CONVULSIVAS _____					
ECOCARDIOGRAMA _____					
ULTRASONIDO TRASFONTANELAR _____					
ORGANO AFECTADO:		RENAL	RESPIRATORIO	CARDIACO	NEUROLOGICO
		HEPATICO	GASTRICO		
DIAGNÓSTICOS AL INGRESO _____					
DIAGNÓSTICOS AL EGRESO _____					
TRATAMIENTO AL EGRESO _____					
COMENTARIOS:					

ANEXO 3. VARIABLES

Variable/categoría	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición
Crisis Convulsivas	Movimientos estereotipados: movimientos oculares, chupeteo, movimientos de succión, deglución, pedaleo, fijación de la mirada, nistagmos, midriasis, crisis de cianosis, apnea, rubicundez facial.	Cualitativo	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
Medicamento	Eritropoyetina	Cualitativo	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo	Cuantitativo	Continua	1. Horas
Sexo	Diferencias y características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como masculino o femenino	Cuantitativo	Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad gestacional	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o recién nacido	Cuantitativo	Continua	1. Horas
Peso al nacer	Es la primera medida del recién nacido hecha después del nacimiento	Cuantitativo	Continua	2. Gramos
Edad materna	Edad de la madre al momento del parto o cesárea	Cuantitativo	Intervalo	1. < 15 años 2. 15-20 años 3. 20-35 años 4. > 35 años
Vía de nacimiento	Momento de la culminación del embarazo.	Cualitativo	Dicotómica	1. Vaginal 2. Cesárea
Asfisia perinatal	Evento hipóxico-isquémico que debe seguir las siguientes condiciones: acidosis metabólica con pH menor a 7.00 en sangre de cordón umbilical, puntaje de Apgar menor o igual a 3 a los 5 minutos y alteraciones neurológicas y / o falla orgánica múltiple.	Cualitativo	Dicotómica	1. Si 2. No
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cuantitativo	Continua	1. Vivo 2. Muerto
Complicaciones por aparato y sistema	Alteración de acuerdo con: Respiratorio: apoyo de oxígeno complementario. Cardiovascular: hipotensión, uso de aminas, miocardiopatía. Renal: oliguria o anuria o poliuria que persiste por mas de 24 horas hematuria, creatinina mayor a 1 mg/dl en las primeras 24 horas. Digestivo: intolerancia digestiva, enterocolitis necrosante, hemorragia digestiva. Hepático: elevación de TGO (15-60 u/l), TGP (4.8-24 u/l) mayor a 50%. Neurológico: convulsiones, hipotonía, alteración por USG trasfontanelar.	Cualitativo	Dicotómico	1: si 2: no

ANEXO 4. ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Recién nacidos con Asfixia Neonatal. Tomado de hoja de recolección de datos.

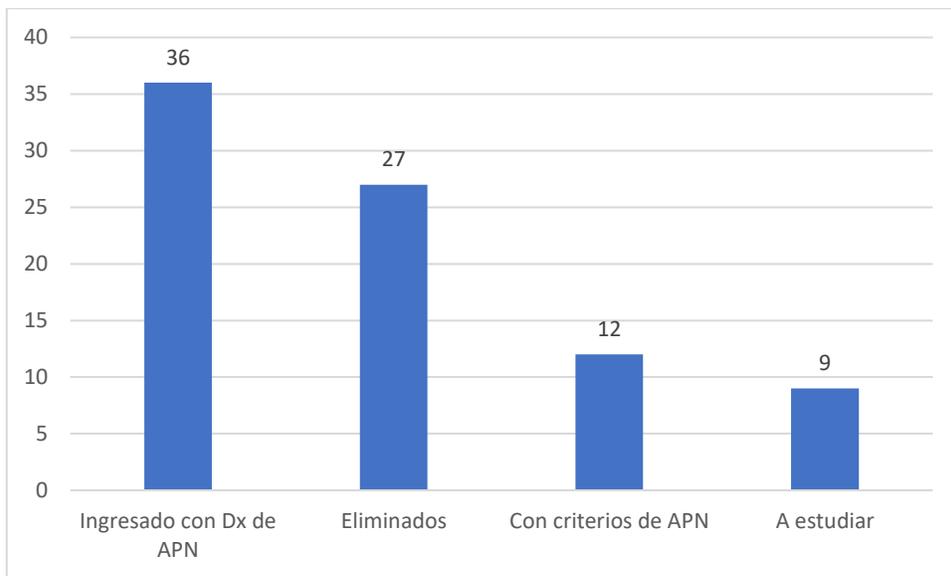


Ilustración 2. RN con criterios de Asfixia y frecuencia de crisis convulsivas y mortalidad. Tomado de hoja de recolección de datos.



Ilustración 3. Complicaciones a nivel sistémico en RN con Asfixia Neonatal. Tomado de hoja de recolección de datos

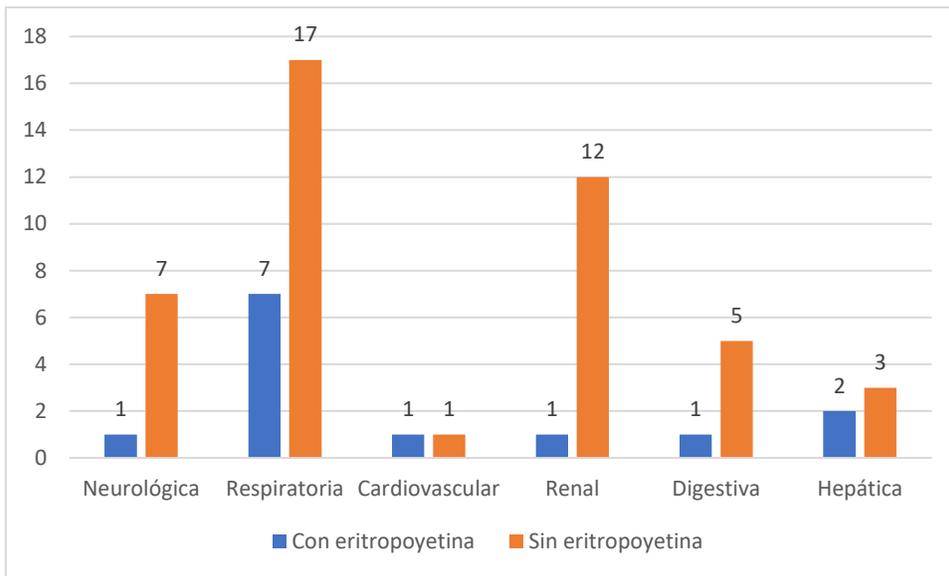


Ilustración 4. Relación de RN con Asfixia Neonatal con el peso para la edad gestacional. Tomado de hoja de recolección de datos

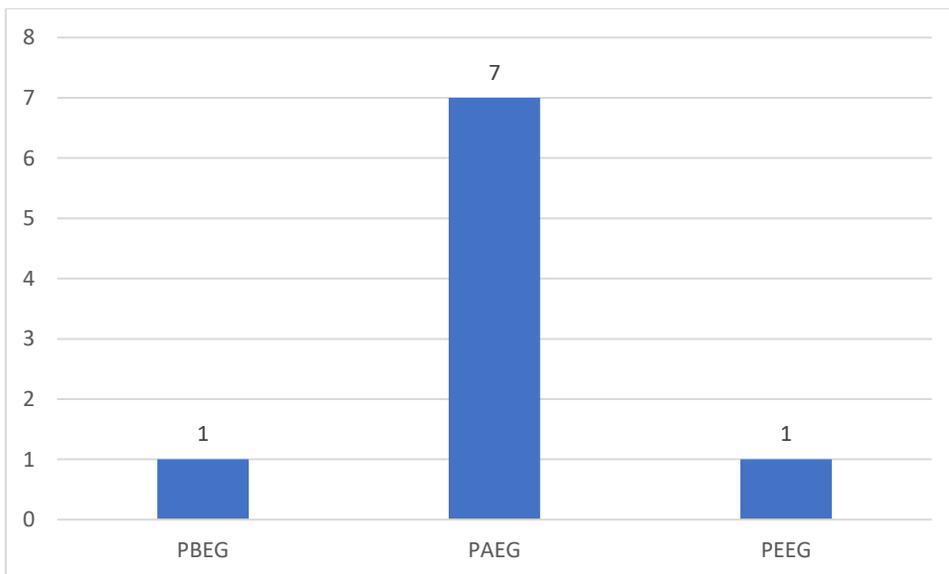


Ilustración 5. Relación de RN con criterios de Asfixia Neonatal y el género. Tomado de hoja de recolección de datos

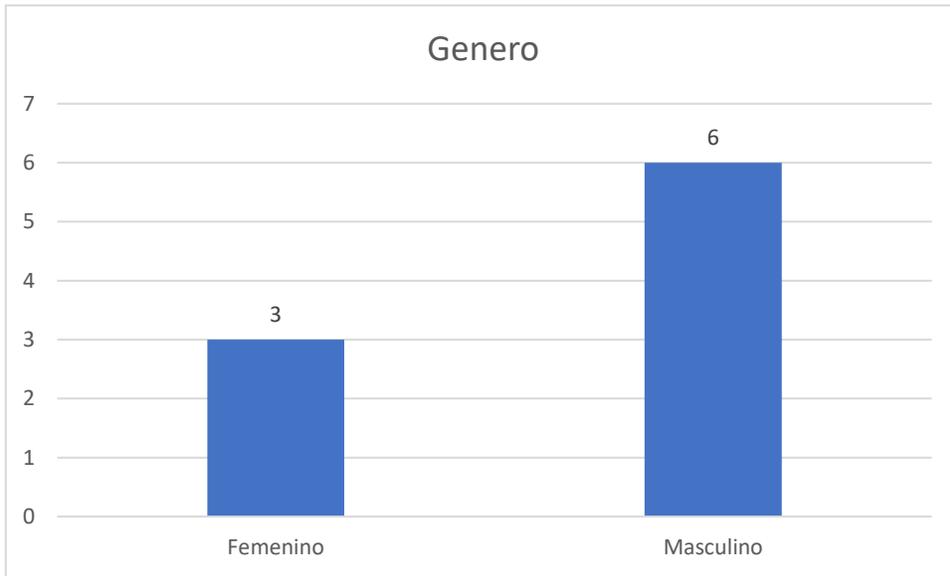


Ilustración 6. Relación de RN con Asfixia Neonatal con la edad materna. Tomado de hoja de recolección de datos

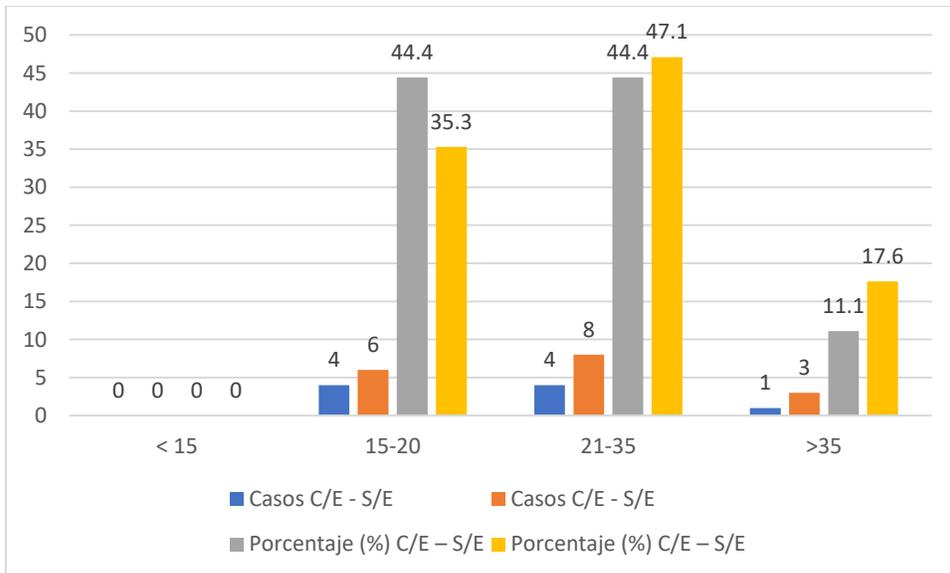


Ilustración 7. Asociación de RN con Asfixia Neonatal con la Vía de nacimiento. Tomado de hoja de recolección de datos.

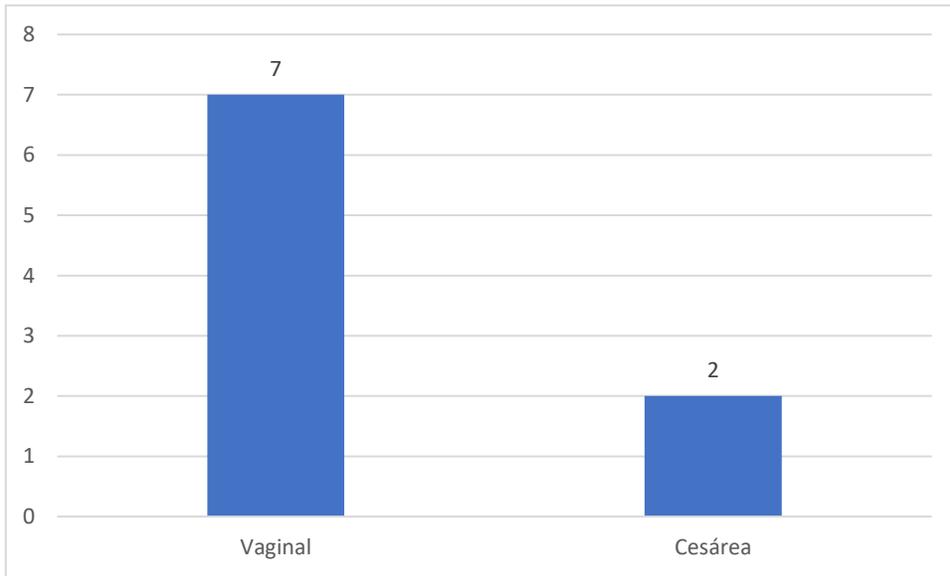


Ilustración 8. Relación de RN con Asfixia Neonatal con los días de estancia hospitalaria. Tomado de hoja de recolección de datos

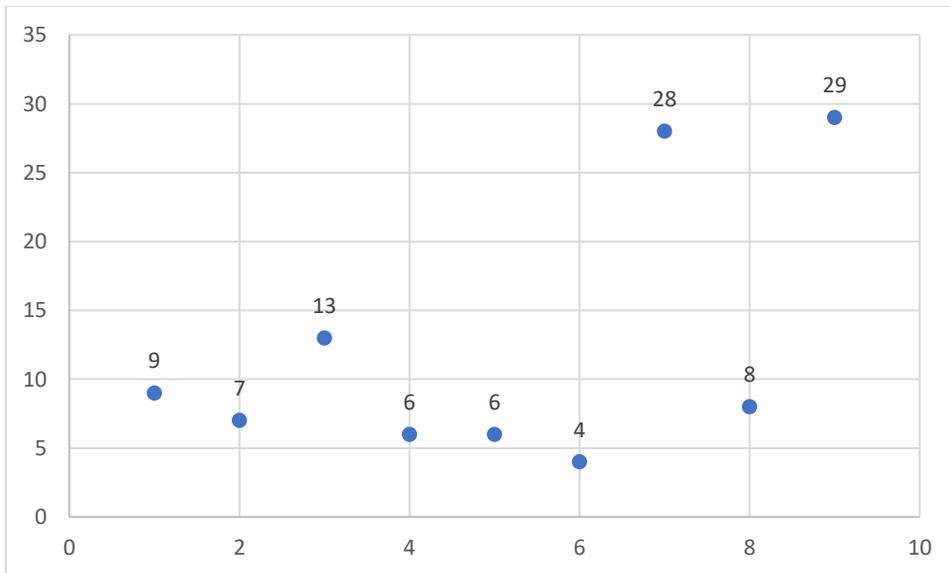


Ilustración 9. Comparación entre RN con Asfixia Neonatal con y sin administración de eritropoyetina. Tomado de hoja de recolección de datos

