

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA TRATADA CON HIPOTERMIA PASIVA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO EN EL NORESTE DE MÉXICO

POR

DR. LUIS ANGEL RODRIGUEZ MORALES

**Como requisito para obtener el grado de
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

Febrero 2022

MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA TRATADA CON HIPOTERMIA PASIVA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO EN EL NORESTE DE MÉXICO

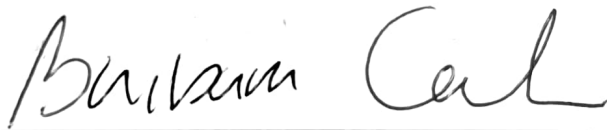
APROBACIÓN DE LA TESIS



Dra. med. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo
Directora de la tesis



Dr. med. Manuel de la O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría



Dra. med. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo
Coordinadora de Investigación



Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero
Coordinadora de Enseñanza



Dr. Med Felipe Arturo Morales Martinez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

Este trabajo representa para mí un gran esfuerzo conjunto de muchas personas involucradas a lo largo del proyecto, a quienes estoy verdaderamente agradecido, ya que con ello cumplo con una de mis más grandes metas, llegar a ser un Neonatólogo.

Primero que nada, les dedico este logro a mis padres, Elizabeth y Angel Mario y a mi hermano Angel, sin ustedes este camino hubiera sido muy complicado, siempre han sido el apoyo más grande que he tenido, los quiero mucho.

A mi tutora de tesis, Dra. Bárbara, gracias por darme la confianza para realizar este trabajo, sé que no fue fácil el camino, pero se logró con éxito, gracias por su apoyo, sin duda siempre será una de mis mentoras a seguir.

A mis profesores de Neonatología, fueron clave para la obtención del conocimiento que hoy tengo sobre esta Especialidad, gracias por sus consejos y sus regaños, siempre fueron bien recibidos por mi parte, sé que su intención siempre fue el crecimiento académico y personal, gracias.

Y por último, pero no por eso el menos importante, sino todo lo contrario, te doy gracias Dios, porque me pusiste en un sitio lleno de buenas personas, me hiciste un instrumento tuyo al atender a tantos pequeños enfermos, muchos de ellos saliendo adelante, algunos otros no tuvieron el mismo fin lamentablemente, pero me enseñaste lo importante que es estar ahí para escuchar a unos padres preocupados por su hijo, para escuchar a un pequeño que solo quiere platicar para sentirse mejor, me diste esa paciencia, esa fuerza para estar ahí y nunca caer, te doy gracias por ello, sin duda sé que siempre has estado ahí para llenarme de bendiciones, y que el ser Pediatra es por ti y para ti.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I.....	1
RESUMEN	
CAPÍTULO II.....	3
INTRODUCCIÓN	
CAPÍTULO III.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
CAPÍTULO IV.....	9
JUSTIFICACIÓN	
CAPÍTULO V.....	10
OBJETIVOS	
CAPÍTULO VI.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	
CAPÍTULO VII.....	14
RESULTADOS	
CAPÍTULO VIII.....	23
DISCUSIÓN	

CAPÍTULO IX.....26

CONCLUSIONES

CAPÍTULO X.....27

BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.....	14
Tabla 2. Clasificación de Sarnat.....	17
Tabla 3. Características del uso de Hipotermia pasiva (HP).....	19
Tabla 4. Mortalidad general de la EHI.....	20
Tabla 5. Características demográficas y morbilidad de pacientes con HP.....	20
Tabla 6. Factores asociados a mortalidad de la EHI.....	21

CAPITULO I

RESUMEN

Antecedentes

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) es un síndrome clínico en donde existe disfunción neurológica resultante de la falta de oxígeno y sangre al cerebro en el momento del nacimiento. La disminución de la temperatura corporal del recién nacido en 3-4° C, en las primeras 6 horas de vida, ha demostrado ser eficaz y segura para disminuir la mortalidad y la discapacidad neurológica en los supervivientes. Para mantener el enfriamiento del neonato estable entre 33 y 34,5°C, se puede utilizar la hipotermia pasiva. Se desconoce la incidencia, morbilidad y mortalidad de la Encefalopatía Hipóxico-isquémica en los neonatos nacidos en el Hospital Universitario y la experiencia del uso de hipotermia pasiva. Al conocer estos datos, podremos idear mejores estrategias para la prevención de este padecimiento, además de gestionar herramientas para su tratamiento.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se incluyeron neonatos con edad ≥ 35 SDG nacidos en el Hospital Universitario ingresados en la UCIN con diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica nacidos en el periodo enero 2017 a octubre 2021, se tomarán todos los casos compatibles durante el periodo mencionado previamente con la clave CIE-10: P91.6 (Asfixia perinatal).

Resultados

La incidencia de EHI en nuestra población fue de 0.5 recién nacidos por cada 1,000 nacidos vivos. El 18.8% de las madres padecían preeclampsia como factor de riesgo perinatal, el 62.5% de los nacimientos fueron vía parto y se presentó evento centinela el 75% de los nacimientos. Se encontró en esta población que el 50% de los casos fueron EHI leves, 18.8% moderadas y el 31.3% severas. Fue utilizada la hipotermia pasiva (HP) en 7 casos (43.8%), la gran mayoría comenzando durante las primeras 3 horas de vida (71.4%). Se observó una alta frecuencia de suspensión <72 horas, casi del 90%. Se encontró una mortalidad general de 43.8% en nuestro estudio). El uso de hipotermia pasiva se analizó con una regresión logística binaria en donde mostró ser un factor de riesgo independiente para la defunción del paciente con un riesgo de mortalidad del 2.16 (IC 95% 0.903-84.80) con una $p < 0.049$.

Conclusiones

La tasa de mortalidad atribuible a la EHI fue de 43.8%, siendo un porcentaje muy elevado al compararlo con la literatura reciente. Y el uso de hipotermia pasiva tuvo un déficit importante en cuanto a su variabilidad en la temperatura objetivo y su fracaso con suspensión <72 horas. Se encontró como un factor de riesgo independiente para la mortalidad el uso de hipotermia pasiva con un riesgo de mortalidad de 2.16.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) es un síndrome clínico en donde existe disfunción neurológica resultante de la falta de oxígeno y sangre al cerebro en el momento del nacimiento. Es una de las principales causas de morbilidad neurológica y de disfunción multiorgánica o muerte en el neonato nacido a término o casi término, además de discapacidad importante en los supervivientes. (1, 2, 3)

La incidencia de la EHI es muy variable, con las tasas más altas en los países en vías de desarrollo. En éstos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hasta un 25% de los recién nacidos y un 8% de todas las muertes por debajo de 5 años se relacionan con asfixia alrededor del nacimiento. (4)

La disminución de la temperatura corporal del recién nacido en 3-4° C, en las primeras 6 horas de vida, ha demostrado ser eficaz y segura para disminuir la mortalidad y la discapacidad neurológica en los supervivientes. (5, 6)

El implementar terapias neuroprotectoras tras la agresión hipóxico-isquémica, se fundamenta en el hecho de que el inicio de la lesión cerebral producida por tal agresión es un proceso complejo que se desarrolla y evoluciona en el tiempo. Este proceso consta de varias fases.

En un comienzo de forma inmediata tras la agresión, ocurre una despolarización celular y el fracaso energético primario que cursa con reducción de las reservas de glucosa y de fosfatos de alta energía (ATP y fosfocreatina). Después ocurre una acumulación de lactato y fosfato inorgánico (Pi) produciéndose la falla energética primaria del daño. En esta fase algunas neuronas pueden sufrir necrosis celular durante el periodo agudo. Posterior al periodo de reperfusión, tiene lugar una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro (fase latente o periodo de latencia), pero tras esta, el metabolismo puede deteriorarse otra vez (falla energética secundaria). Esta fase puede extenderse varios días y comienza entre las 6 y las 15 horas después de la agresión, aquí ocurre la activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares que se extienden y agravan el daño durante las siguientes horas. Esta fase se caracteriza por una falla en la función mitocondrial y el daño excito-oxidante que da lugar a una amplia necrosis o apoptosis de los elementos celulares neurales (7, 8, 9). Cuanto más grave es la falla energética secundaria, más extenso es el daño tisular. La magnitud del fracaso energético durante esta fase se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad posterior y la alteración del crecimiento cerebral al año y los 4 años de edad. (10, 11)

La fase latente es el periodo en donde una intervención terapéutica oportuna puede potencialmente disminuir la lesión cerebral y, por lo que, corresponde a un periodo de oportunidad terapéutica establecido en el tiempo, de aquí su nombre de ventana terapéutica. La duración del periodo tras la reperfusión cerebral es desconocido en

recién nacidos humanos y esto depende de diversos factores como la gravedad de la lesión y su duración (12, 13).

La eficacia y seguridad de la hipotermia terapéutica (HT) en el recién nacido de edad gestacional igual o superior a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave es sustentada por diversos estudios. En comparación con la normotermia, la HT cuando se inicia en las primeras 6 horas de vida y es mantenida en un rango de temperatura de 33-34,0°C de manera estable durante 72 horas y seguida de un recalentamiento lento, a razón de $\leq 0,5^{\circ}$ C por hora, reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad neurológica y parálisis cerebral a los 18-24 meses, y además, aumenta la supervivencia con una función neurológica normal a esta edad (14, 15, 16).

Los resultados sobre la evolución a los 6-7 años de dos ensayos clínicos aleatorizados demostraron que la reducción de la mortalidad asociada a la HT se mantiene en el seguimiento de los pacientes, sin observarse un incremento en el riesgo de déficit neurológico entre los niños supervivientes tratados con HT en comparación con los manejados en normotermia (17, 18).

La disminución del metabolismo cerebral es el mecanismo como la HT actúa, pero múltiples estudios experimentales han demostrado que la hipotermia actúa en importantes vías de lesión que se activan en la fase latente y que llevan a la falla energética secundaria y la muerte celular (19).

Las recomendaciones internacionales sobre el uso de la HT dictan el iniciarla tan pronto como sea posible, de preferencia dentro de las primeras 6 horas de edad postnatal, como tratamiento estándar del recién nacido ≥ 35 semanas de gestación con EHI moderada o severa.

Para mantener el enfriamiento del neonato estable entre 33 y 34,5°C, se puede utilizar la hipotermia pasiva; la cual se consigue evitando la aplicación o la retirada de fuentes de calor exógeno después del nacimiento. Si no se aplica calor exógeno al recién nacido posterior al nacimiento, su temperatura baja en promedio de 1,5°C en 30 minutos, sin embargo, esta reducción es mayor (aproximadamente 3°C) si ha ocurrido una asfixia moderada en el parto (19, 20).

La temperatura diana es difícil de mantener estable con esta modalidad de hipotermia y requiere un importante trabajo del personal médico y enfermería. Un metaanálisis que incluyó 7 estudios y un total de 567 pacientes de países con escasos recursos; no demostraron reducción de la mortalidad con esta modalidad de hipotermia (21). La hipotermia no controlada y sin supervisión rigurosa puede ser peligrosa y no neuroprotectora, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha en esta modalidad de hipotermia.

La hipotermia terapéutica se llama activa cuando el enfriamiento y mantenimiento de la temperatura diana (temperatura central 33-34°C) y el recalentamiento posterior del recién nacido se consigue mediante equipos específicos para este fin. Esta

modalidad es la ideal y la única que ha demostrado ser una terapia neuroprotectora eficaz (22).

La hipotermia ya sea pasiva o terapéutica debe ser utilizada en RN ≥ 35 semanas de gestación con historia de un evento centinela perinatal, y muestren EHI moderada o severa en las primeras horas de vida. No hay evidencia alguna acerca de la eficacia neuroprotectora de HT en RN con EHI con menor edad gestacional, más de 6 horas de vida, anomalías congénitas mayores, marcada restricción del crecimiento intrauterino (< 1800 gramos de peso), necesidad de cirugía en los primeros 3 días de vida o colapso postnatal (23).

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aproximadamente 23% de los 4 millones de muertes neonatales son atribuibles a asfixia. La encefalopatía hipóxico-isquémica ocurre en, aproximadamente 1 a 2 de cada 1000 recién nacidos vivos de término. Una proporción significativa de estos neonatos mueren o sobreviven con secuelas graves a largo plazo. Entre los recién nacidos de término entre el 6% y 23% de los casos con parálisis cerebral son atribuibles a asfixia intraparto.

CAPITULO IV

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la incidencia, morbilidad y mortalidad de la Encefalopatía Hipóxico-isquémica en los neonatos nacidos en el Hospital Universitario.

Al conocer estos datos, podremos idear mejores estrategias para la prevención de este padecimiento, además de gestionar herramientas para su tratamiento.

El realizar este estudio nos permitirá conocer los resultados de la hipotermia pasiva en nuestro Hospital, además de conocer los factores de mal pronóstico en nuestro entorno, así como la sobrevida de los neonatos con tal patología.

CAPITULO V

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la experiencia que se tiene en nuestro Hospital con el uso de la Hipotermia Pasiva como modalidad terapéutica en los recién nacidos ≥ 36 SDG.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de la Encefalopatía Hipóxica Isquémica en nuestra población de recién nacidos ≥ 36 SDG.
- Conocer la morbilidad y mortalidad de la Encefalopatía Hipóxica Isquémica.

CAPITULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO – TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

POBLACION Y MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION

- Neonatos con ≥ 35 SDG nacidos en el Hospital Universitario ingresados en la UCIN con diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica nacidos en el periodo Enero 2017-Octubre 2021

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Neonatos con malformaciones congénitas
- Neonatos con síndromes genéticos graves

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Información incompleta en el expediente clínico

Se tomarán todos los casos compatibles durante el periodo mencionado previamente con la clave CIE-10: P91.6 (Asfixia perinatal).

MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD

Se protegerán los datos personales según las leyes vigentes en relación a la confidencialidad del expediente clínico y la NOM-004-SSA3-2012.

Los documentos serán resguardados bajo llave en la jefatura de pediatría, a los cuales solo tendrán acceso los participantes es esta investigación.

El presente estudio cumplirá con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, las consideraciones éticas que se enuncian se derivan del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos (SSA 1987). Según el artículo 17, la investigación se realizará sin riesgo para los participantes, toda vez que se trate de un estudio transversal en el que no se realizarán intervenciones o modificaciones intencionadas a las variables de los individuos que participarán en el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán capturados en una base de datos en Excel versión 2016 y se realizará el análisis estadístico en el programa SPSS versión 24. En la estadística descriptiva se reportarán frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

Las variables del estudio son: tipo de nacimiento, complicaciones del nacimiento, evento centinela perinatal, gasometría de ingreso a la UCIN, calificación de Apgar, tipo de reanimación, peso para edad gestacional, USTF de ingreso, tipo de

sedación, momento del inicio de la hipotermia, estado metabólico al ingreso, uso de aminas, complicaciones durante la estancia en la UCIN, USTF de control post hipotermia, uso de hipotermia, promedio de la temperatura, tiempo de internamiento, crisis convulsivas, uso de anticonvulsivantes, causa de defunción.

Se utilizará la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para evaluar variables categóricas. Para comparar grupos independientes se utilizarán pruebas de T student y/o U de Mann Whitney. Se utilizará prueba de correlación de Pearson. Se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$.

PRESUPUESTO

Recursos propios del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González González”.

CAPITULO VII

RESULTADOS

Fueron elegibles de acuerdo a los criterios de inclusión mencionados previamente 16 recién nacidos. La incidencia de EHI en nuestra población fue de 0.5 recién nacidos por cada 1,000 nacidos vivos.

Las características demográficas y clínicas de las madres y recién nacidos se muestran en la Tabla 1. El promedio de edad materna fue de 23 años, el 18.8% de las madres padecían preeclampsia como factor de riesgo perinatal, el 62.5% de los nacimientos fueron vía parto y se presentó evento centinela el 75% de los nacimientos, siendo el más frecuente desaceleraciones en el 50% de ellos, seguido de la avulsión placentaria (12.5%).

Características demográficas	Pacientes n=16 (%)
Edad materna, años \pm DE	23.6 \pm 6.0
Comorbilidad materna, n (%)	
Diabetes Gestacional	1 (6.3)
Preeclampsia	3 (18.8)
Eclampsia	1 (6.3)

Infecciones	2 (12.5)
Género masculino, n (%)	10 (62.5)
Tipo de nacimiento	
Parto	10 (62.5)
Cesárea	6 (37.5)
Presencia evento centinela, n (%)	12 (75.0)
Tipo de evento, n (%)	
Desaceleraciones	8 (50.0)
Avulsión placentaria	2 (12.5)
Neonato flácido	3 (18.8)
Peso para la edad gestacional, gramos \pm DE	3,051 \pm 6.0
Talla, cm \pm DE	49.3 \pm 2.3
Perímetro cefálico, cm \pm DE	33 (32-35)
Tiempo de internamiento, días, (IQR)	4 (2-8)
Apgar al minuto, \pm DE	2.9 \pm 2.0
Apgar a los 5 minutos, \pm DE	5.5 \pm 2.0
Apgar a los 10 minutos, \pm DE	6.6 \pm 2.0
Capurro, (IQR)	39.1 (36.5-39.4)
Necesidad de reanimación neonatal avanzada, n (%)	11 (68.8)
VPP, n (%)	3 (18.8)
Intubación endotraqueal, n (%)	4 (25.0)
Compresiones torácicas, n (%)	4 (25.0)
Gasometría venosa al ingreso	

pH, media \pm DE	7.09 \pm 0.10
DB, media \pm DE	14.73 \pm 5.53
Lactato, media \pm DE	7.55 \pm 3.39

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

El peso promedio de los recién nacidos fue de 3.05 gramos, siendo todos de peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), con un promedio de edad por Capurro de 39.1 SDG, las evaluaciones de APGAR al minuto, cinco minutos y diez minutos fueron de 2.9, 5.5 y 6.6 respectivamente. Se requirió de reanimación neonatal avanzada en el 68.8% de ellos, llegando a realizarse compresiones torácicas en el 25%. Se registraron las gasometrías venosas al ingreso a la UCIN (tomadas dentro de la primera hora de vida del cordón umbilical) obteniéndose una media de pH de 7.09, de déficit de base (DB) de -14.73 y un lactato de 7.55.

Se realizaron las evaluaciones neurológicas a los recién nacidos catalogados con diagnóstico de EHI mediante la escala de Sarnat. Se encontró en esta población que el 50% de los casos fueron EHI leves, 18.8% moderadas y el 31.3% severas (Tabla 2). A más del 30% de los recién nacidos que se le realizó un ultrasonido transfontanelar (USTF) como parte de las evaluaciones iniciales en los pacientes con EHI resulto anormal, encontrándose 2 casos de hemorragia de la matriz germinal grado 1 derecho (HMG), otros 2 de forma bilateral y un caso de aumento de la ecogenicidad periventricular frontoparietal y de los ganglios basales, al cual se le indicó realizarse resonancia magnética de cerebro simple por esos hallazgos, la

cual se reportó normal. Se reportaron 3 casos que presentaron crisis convulsivas (18.8%) en los cuales se utilizo el Levetiracetam en todos ellos. La sedación profunda y el uso de aminos fue utilizada en hasta el 62.5% de los recién nacidos.

Variable	Pacientes n=16 (%)
Sarnat Categoría, n (%)	
Leve	8 (50)
Moderado	3 (18.8)
Severo	5 (31.3)
Sarnat- Nivel de conciencia, n (%)	
0	4 (25)
1	4 (25)
2	5 (31.3)
3	3 (18.8)
Sarnat- Actividad espontánea, n (%)	
0	4 (25)
1	4 (25)
2	6 (37.5)
3	2 (12.5)
Sarnat-Postura, n (%)	
0	1 (6.3)
1	7 (43.8)

2	8 (50)
3	0 (0)
Sarnat-Tono, n (%)	
0	2 (12.5)
1	6 (37.5)
2	3 (18.8)
3	5 (31.3)
Sarnat-Reflejos Primitivos, n (%)	
0	3 (18.8)
1	8 (50)
2	0 (0)
3	5 (31.3)
Sarnat-Sistema Autónomo, n (%)	
0	5 (31.3)
1	2 (12.5)
2	3 (18.8)
3	6 (37.5)

Tabla 2. Clasificación de Sarnat.

Fue utilizada la hipotermia pasiva (HP) en 7 casos (43.8%), la gran mayoría comenzando durante las primeras 3 horas de vida (71.4%). Se observó una alta frecuencia de suspensión <72 horas, casi del 90% (Tabla 3). Al evaluarse las causas

de suspensión temprana se encontró que 5 casos fueron por inestabilidad hemodinámica y un caso por alteraciones de la coagulación. El rango de temperatura durante el periodo de hipotermia pasiva vario desde 34.7 a 35.0°C (DE 34.82 +/- 0.23°C).

Variable	Hipotermia pasiva n=7 (%)
Edad inicio, n (%)	
<3hrs	5 (71.4)
3-6hrs	2 (28.4)
Suspensión <72 hrs, n (%)	
Sí	6 (85.7)
No	1 (14.3)
Promedio de temperatura, media ± DE	34.82 ± 0.23
<6hrs (n=7)	34.78 ± 0.48
7-12hrs (n=6)	34.76 ± 0.40
13-24hrs (n=3)	35.0 ± 0.70
25-48hrs (n=2)	35.0 ± 0.70
49-72hrs (n=1)	35.0

Tabla 3. Características del uso de Hipotermia pasiva (HP).

Se encontró una mortalidad general de 43.8% en nuestro estudio, las causas se describen en la Tabla 4. Al analizarse los casos en los que se utilizó la HP (n=7), se encontró que en el 100% de los casos existió un evento centinela previo, siendo catalogados hasta el 57.1% como Sarnat grave, se reporto una utilización de sedación y aminas en el 100% de los casos, más del 40% presentaron un evento convulsivo y se reporto una mortalidad del 71.4% (Tabla 5).

Variable	Pacientes n=16 (%)
Defunción, n (%)	7 (43.8)
Causa de defunción, n (%)	
Choque neurogénico	1 (14.28)
Choque hipovolémico (STFM)	1 (14.28)
Hipertensión pulmonar	2 (28.57)
Falla orgánica múltiple	3 (42.85)

Tabla 4. Mortalidad general de la EHI.

Variable	Hipotermia pasiva n=7 (%)
Género masculino	3 (42.9)
Presencia evento centinela	7 (100)
Pasos iniciales	1 (14.3)
VPP	3 (42.9)
Intubación endotraqueal	3 (42.9)
Masaje cardiaco	3 (42.9)
Sarnat grave	4 (57.1)
Uso de sedación	7 (100)
Uso de aminas	7 (100)
Crisis convulsivas	3 (42.9)
Defunción	5 (71.4)
Talla, \pm DE	48.1 \pm 2.4
Capurro, (IQR)	37.4 (35.6–39.2)
DB gasometría inicial, \pm DE	-18.07 \pm 3.4

Lactato gasometría inicial, \pm DE	9.82 \pm 3.6
--------------------------------------	----------------

Tabla 5. Características demográficas y morbilidad de pacientes con HP.

Se evaluaron los factores asociados a mortalidad en nuestra población total, obteniéndose como factores de riesgo con significancia estadística ($p < 0.05$) los siguientes: Sarnat grave ($p < 0.008$), uso de sedación ($p < 0.010$), uso de aminas ($p < 0.010$), crisis convulsivas ($p < 0.029$) y el déficit de base de la gasometría inicial ($p = 0.044$). El uso de hipotermia pasiva se analizó con una regresión logística binaria en donde mostró ser un factor de riesgo independiente para la defunción del paciente con un riesgo de mortalidad del 2.16 (IC 95% 0.903-84.80) con una $p < 0.049$ (Tabla 6).

Variable	Defunción (n=7)	Vivos (n=9)	Valor p
Género masculino	4 (57.1)	6 (66.7)	0.549
Presencia evento centinela	6 (85.7)	6 (66.7)	0.392
Pasos iniciales	2 (28.6)	3 (33.3)	0.635
VPP	0 (0)	3 (33.3)	0.150
Intubación endotraqueal	3 (42.9)	1 (11.1)	0.192
Masaje cardiaco	2 (28.6)	2 (22.2)	0.608
Sarnat grave	5 (71.4)	0 (0)	0.008
Uso de sedación	7 (100.0)	3 (33.3)	0.010
Uso de aminas	7 (100.0)	3 (33.3)	0.010

Uso de hipotermia pasiva	5 (71.4)	2 (28.6)	0.049
Crisis convulsivas	3 (42.9)	0 (0.0)	0.029
Talla, \pm DE	48.7 \pm 2.6	49.8 \pm 2.1	0.341
Capurro, (IQR)	(35.6–39.2)	(38.0.40.2)	0.314
DB gasometría inicial, \pm DE	-17.70 \pm 3.59	-12.43 \pm 5.83	0.044
Lactato gasometría inicial, \pm DE	8.58 \pm 4.54	6.75 \pm 2.12	0.301

Tabla 6. Factores asociados a mortalidad de la EHI. (p= <0.05 estadísticamente significativa)

CAPITULO VIII

DISCUSIÓN

En los países desarrollados, la asfixia perinatal asociada con la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) de moderada a grave ocurre a una tasa aproximada de 1 a 2 por cada 1000 nacidos vivos (24), en nuestro estudio se encontró una tasa de incidencia de 0.5 recién nacidos por cada 1000 nacidos vivos, lo cual es muy parecida a la literatura reportada. Este estudio refleja por primera vez la incidencia de EHI en nuestro Hospital Universitario.

Actualmente son escasos los estudios poblaciones de recién nacidos con EHI en nuestro país, por lo que los datos arrojados en nuestro estudio son de suma importancia, ya que nos permiten el conocer la realidad asistencial a la EHI, permitiéndonos elaborar propuestas de mejora, y planificar políticas encaminadas a disminuir el impacto de esta entidad en el tema de salud pública.

Dentro de lo factores de riesgo perinatales encontramos que la preeclampsia estuvo presente en casi el 20% de las madres, sabemos que una de las complicaciones más importantes de esta es que origina una invasión trofoblástica anormal, lo que lleva a una falla en la placentación, originando una disminución de la perfusión uteroplacentaria resultando en un ambiente intrauterino hipóxico (25).

Contrario a la literatura reportada, en nuestro estudio encontramos que la EHI fue más frecuente en el género masculino (62.5%) y la vía de nacimiento más frecuente fue vía parto vaginal en un 62.5%.

Al evaluarse el grado de EHI con la escala de Sarnat encontramos una alta incidencia de casos severos comparados con los moderados con un 31.3% vs 18.8%, esto quizás debido a que nuestro hospital al ser de tercer nivel y contar con un gran número de madres con diversas comorbilidades, el recién nacido tiene un mayor riesgo de un evento de asfixia perinatal.

Se utilizó HP en casi el 50% de los casos, utilizándose de manera adecuada en cuanto al tiempo de inicio (<3 hrs de vida) en un alto porcentaje (71.4%), sin embargo, pudimos constatar la enorme dificultad que fue mantener esta modalidad de hipotermia en los casos de EHI moderada y severa, observándose un alto porcentaje de suspensión de casi el 90%. El target de temperatura óptima de hipotermia recomendado por los expertos de entre 33-34.5°C (19, 20), no se logró de manera adecuada en nuestro hospital, obteniendo una temperatura mínima de 34.76°C (DE 34.82 +/- 0.23°C).

En una revisión de la literatura reciente (26, 27) se encontró una tasa global de mortalidad neonatal atribuible a la EHI en esos países del 11.9%, la cual es mucho menor comparándola con la de nuestro Hospital que fue de un 43.8%. Es bien conocido que la gran mayoría de los fallecimientos por esta entidad suceden después de la retirada de soporte cardiorrespiratorio tras los procesos de

adecuación del esfuerzo terapéutico (28), encontrándose que nuestras causas de mortalidad fueron durante un periodo de vida de al menos 8 días (Tabla 1, tiempo de internamiento).

Fue interesante analizar los factores de riesgo asociados a mortalidad en nuestra población, donde se pudo constatar que el tener un puntaje de Sarnat grave, el uso de sedación y aminas, la presencia de crisis convulsivas y encontrarnos con un déficit de base de al menos -17.7, como fuertes indicadores de mortalidad en los recién nacidos con EHI con significancia estadística ($p < 0.05$).

Al evaluarse si el uso de hipotermia pasiva tenía una asociación con la mortalidad en este estudio, encontramos a través de un análisis mediante regresión logística binaria, que esta es un factor de riesgo independiente para la defunción del paciente con un riesgo de mortalidad de 2.16 (IC 95% 0.903-84.80).

La naturaleza retrospectiva y la metodología de nuestro estudio pueden conllevar a sesgos, sobre todo al incorporar información incompleta o errónea. La posibilidad de sobrestimación o infraestimación de la incidencia de EHI en nuestro estudio es otra debilidad al obtenerse una muestra muy pequeña.

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

La incidencia de EHI en nuestro hospital fue de 0.5 recién nacidos por cada 1,000 nacidos vivos, la cual es muy similar a lo reportado en la literatura, además encontramos que al clasificarlos con la escala de Sarnat, se encontró un alto porcentaje de casos severos del 31.3%.

La tasa de mortalidad atribuible a la EHI fue de 43.8%, siendo un porcentaje muy elevado al compararlo con la literatura reciente. Y el uso de hipotermia pasiva tuvo un déficit importante en cuanto a su variabilidad en la temperatura objetivo y su fracaso con suspensión <72 horas. Se encontró como un factor de riesgo independiente para la mortalidad el uso de hipotermia pasiva con un riesgo de mortalidad de 2.16.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013;74
- 2- Pin TW, Eldridge B., Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(3):224–234.
- 3- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(6):558–566
- 4- Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015; 57(suppl 3):48–50
- 5- Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):238–246
- 6- Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD003311
- 7- Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol*. 2009;36(4): 835–858, vii

- 8- Phibs R, Saldaño Y. Asfixia perinatal, fisiopatología, bases fisiológicas para la reanimación y recién nacido post asfíctico. En: Sola A, ed. Cuidados Neonatales: Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Buenos Aires, Argentina: Edimed Ediciones Mexico; 2011:140–155.
- 9- Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):5–13
- 10-Roth SC, Baudin J, Cady E, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39(11):718–725
- 11-Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, et al. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(2):76–82
- 12-Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 1997; 99(2):248–256
- 13-Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. 1998;102(5): 1098–1106
- 14-Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: are we there yet? *BMC Pediatr*. 2007;7:30

- 15-Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(10):951–958
- 16-Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and metaanalysis of trial data. *BMJ.* 2010;9:c340–c363.doi: 10.1136/bmj.c363.
- 17-Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al; CoolCap Trial Group. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012;71(2):205–209
- 18-Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2085–2092
- 19-Strohm B, Azzopardi D; UK TOBY Cooling Register Study Group. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(5):F373–F375
- 20-Jayasinghe D. Innate hypothermia after hypoxic ischaemic delivery. *Neonatology.* 2015;107(3):220–223
- 21-Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middleincome countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(3):e58834

- 22-Perez JMR, Feldman A, Alpan G. Treating hypoxic ischemia encephalopathy with hypothermia. *Neoreviews*. 2015;16(7):e1–e7
- 23-Saliba E, Debillon T. [Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns]. *Arch Pediatr*. 2010;17(suppl 3):S67–S77
- 24-Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1391e4.
- 25-Antonie y Preeclampsia. Diagnóstico y Manejo; Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Argentina Editorial Medica Panamericana, pág. 1185- 1200
- 26-J.D. Barks Technical aspects of starting a neonatal cooling program *Clin Perinatol.*, 35 (2008), pp. 765-775
- 27-D. Azzopardi, B. Strohm, L. Linsell, A. Hobson, E. Juszczak, J.J. Kurinczuk, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK —analysis of national data *PloS One.*, 7 (2012), p. e38504
- 28-A. Garcia-Alix, J. Arnaez, V. Cortes, M. Girabent-Farres, G. Arca, A. Balaguer Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: Most deaths followed end-of-life decisions within three days of birth *Acta Paediatr.*, 102 (2013), pp. 1137-1143