



Facultad de Medicina “Hipólito Unanue”

**EFICACIA Y SEGURIDAD AL ALTA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN RECIÉN
NACIDOS CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA EN EL INSTITUTO
NACIONAL MATERNO PERINATAL DE LIMA**

Líneas de Investigación: Salud Pública

Tesis para Optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Autor:

HIRAKAWA YAMADA, Kenji Jesús

Asesor:

Mg. Barboza Cieza, Reanio

Jurado:

Dr. Figueroa Quintanilla, Dante Anibal

Mg. Cerna Iparraguirre, Fernando

Dr. José Luis La Rosa Botonero

Lima – Perú

2020

Dedicatoria

El presente trabajo va dedicado a mis padres, quienes han sacrificado energía, sudor y horas de sueño por todos estos años; a mis hermanos, probablemente las personas que más me comprenden, mis iguales, sus crecimientos son también los míos; a mi familia, que no ha dejado de apoyarme durante todo este tiempo de carrera; pero, en particular, a aquellas personas a las que les deberé por siempre algo que nunca pude pagarles: el tiempo. Tuve que despedirme de ellas tardíamente sin la oportunidad de que puedan ver las cosas que he podido y que puedo lograr, sin poder demostrarles la gran admiración y la gratitud que les tendré siempre.

A mis amigos, sin ustedes creo que el recorrido hubiera sido mucho más difícil y sombrío; no puedo dejar de agradecerles y de sentirme también orgulloso de todos sus logros.

Agradecimientos

La realización de la presente tesis no hubiera sido posible sin la asesoría y apoyo de la Dra. Carmen Dávila, neonatóloga del INMP; además del equipo de neuropediatras como la Dra. Pilar Medina, cuyo trabajo contribuye continuamente a la salud de las nuevas vidas.

Tabla de Contenido

Resumen	7
I. Introducción.....	9
1.1. Descripción del problema	10
1.2. Antecedentes	11
1.2.1. Ensayos Clínicos	11
1.2.2. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis	14
1.2.3. Estudios realizados en la región y en Perú	14
1.3. Objetivos	15
1.3.1. Objetivo General	15
1.3.2. Objetivos Específicos	15
1.4. Justificación	17
II. Marco Teórico	18
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación	18
2.1.1. Epidemiología	18
2.1.2. Etiología y Factores de riesgo	18
2.1.3. Fisiopatología del Daño hipóxico-isquémico.....	19
2.1.4. Presentación Clínica y Diagnóstico	20
2.1.5. Electroencefalograma de Amplitud Integrada.....	22
2.1.6. Neuroimágenes	22
2.1.7. Hipotermia Terapéutica	25
2.1.8. Mecanismo de Acción de la Hipotermia Terapéutica	25
2.1.9. Indicaciones de Hipotermia Terapéutica	26
2.1.10. Implementación	27
2.1.11. Efectos Adversos	27

2.1.12. Manejo de soporte	28
III. Método.....	29
3.1. Tipo de investigación	29
3.2. Ámbito temporal y espacial	29
3.3. Variables	29
3.4. Población y Muestra.....	29
3.4.1. Criterios de Inclusión.....	29
3.4.2. Criterios de Exclusión.....	35
3.5. Instrumentos.....	35
3.6. Procedimientos.....	35
3.7. Análisis de Datos.....	36
3.8. Consideraciones Éticas	36
IV. Resultados.....	38
4.1. Características demográficas y maternas de la población	38
4.2. Análisis de las características clínicas iniciales.....	39
4.3. Análisis de la mortalidad y tiempo de hospitalización	40
4.4. Análisis de compromiso neurológico.....	41
4.5. Compromiso Cardiovascular	46
4.6. Compromiso Hematológico y de la Coagulación.....	47
4.7. Compromiso renal y metabólico.....	48
4.8. Compromiso de los demás sistemas	48
V. Discusión de Resultados	51
VI. Conclusiones.....	54
VII. Recomendaciones	56
VIII. Referencias.....	57

IX. ANEXOS.....	65
Anexo 1: Ficha de Recolección de Datos.....	65
Anexo 2: Resolución de Aprobación del Protocolo por la Oficina de Investigación del INMP.....	67

Resumen

Introducción: La asfixia neonatal tiene una incidencia entre 1 y 3 de cada 1000 nacidos vivos en países desarrollados y constituye gran riesgo de muerte y de secuelas neurológicas. La Hipotermia terapéutica es la que mejores resultados de neuroprotección ha mostrado.

Objetivos: Determinar la evolución neurológica y efectos sistémicos en los recién nacidos con asfixia neonatal tratados con Hipotermia Terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal desde setiembre de 2017 a diciembre de 2019. **Método:** Se realizó un estudio transversal descriptivo, para el cual se obtuvo una muestra de 20 pacientes. Los datos fueron recopilados de las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se analizaron las medidas de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Además de la prueba t para grupos pareados para el análisis de la variación de Score de Thompson y de los Índices de resistencia de arterias cerebrales anteriores antes y después de la intervención

Resultados: La mortalidad encontrada fue del 25% con una estancia hospitalaria de $21,15 \pm 10,80$ días. Se encontró evaluación neurológica normal al alta en 30% de pacientes, 25% con disfunción menor y un 20% con disfunción mayor. En las complicaciones más importantes se encontró a la Hiperkalemia (88,9%), Hipotensión (72,20%), Trombocitopenia y CID (61,10%), y Convulsiones (55%). Se encontró, además, diferencia significativa de los valores de Score de Thompson y de los Índices de resistencia de arterias cerebrales anteriores antes y después de la intervención.

Palabras Clave: Asfixia Neonatal, Hipotermia Inducida, Mortalidad, Efectos adversos.

(Fuente: DeCS/Bireme)

Abstract

Introduction: Neonatal encephalopathy has an incidence between 1 and 3 for 1000 term live births in developed countries which issues a great risk of death and neurologic sequelae. Therapeutic Hypothermia has proven the best neuroprotection outcomes.

Objectives: To determine the neurologic evolution and systemic effects of newborns with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia in the National Maternal-Perinatal Institute since September 2017 to December 2019.

Methodology: It was designed a descriptive study, so it was collected a sample of 20 patients. The data was fully obtained from the clinical records for the selected patients. For the quantitative variables, mean and dispersion values were obtained, while the absolute and relative frequencies were obtained for the qualitative variables. Additionally, paired t test was run for the changes in Thompsons score and the Resistance Index of anterior cerebral arteries.

Results: Mortality was found in 25% and a hospitalization time of $21,15 \pm 10,80$ days. In the neurologic evaluation at discharge was found normal in 30% of patients, 25% presented a minor disability and a 20% developed a major disability. Among the most frequent complications was found hyperkalemia (88,9%), hypotension (72,20%), thrombocytopenia and DIC (61,10%), and seizures (55%). It was also found that the Thompsons score and the Resistance Index of anterior cerebral arteries were significantly different before and after the intervention.

Key Words: Therapeutic Hypothermia, Neonatal Encephalopathy, Mortality, Adverse effects. (Source: MeSH/PubMed)

I. Introducción

Durante mucho tiempo la asfixia neonatal ha constituido un problema persistente en la salud perinatal, constituyendo una de las causas significativas de lesión al nacimiento ocurriendo entre 1 a 2 por cada 1000 nacidos vivos en países desarrollados e incluso hasta 10 veces esa cifra en países en vías de desarrollo (Gunn et al., 2017).

Aparte de tratamientos de soporte, no hubo mucha alternativa terapéutica que se pudiera ofrecer a estos recién nacidos, y las tasas de mortalidad y de discapacidad neurológica se mantenían considerablemente altas. Recientemente, muchos ensayos clínicos y metaanálisis han encontrado que la Hipotermia terapéutica supone un beneficio en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) reduciendo los niveles de mortalidad y los resultados en el desarrollo neurológico en pacientes con EHI moderada o severa (Perez et al., 2015).

Los beneficios del frío o de hipotermia inducida pueden ser hallados desde la antigüedad. Incluyendo a los egipcios, romanos y griegos, quienes recomendaban el enfriamiento inducido en una variedad de alteraciones cerebrales y de traumas de conflictos bélicos. Incluso se relata la observación de Hipócrates en infantes que sobrevivían mayor tiempo cuando eran expuestos a la intemperie en el invierno que en el verano (Gunn et al., 2017).

En nuestro entorno, esta terapéutica no ha sido estandarizada aun, a pesar de los diversos estudios en países en vías de desarrollo como la India y Brasil. En dichas publicaciones no solo se observan las experiencias realizadas en entornos de alta complejidad, sino también ya se han descrito los resultados utilizando dispositivos más asequibles económicamente; constituyéndose una base para el posterior estudio de la Hipotermia Terapéutica en el Perú, además de su estandarización en entornos controlados.

1.1. Descripción del problema

Tanto la asfixia perinatal como la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en los EEUU tiene una incidencia de 3 y 1,5 por cada 1000 nacidos vivos, respectivamente. Incluso en países de la región como Chile varía entre 4 a 6 por cada 1000 nacidos vivos. En el Perú el 13,86% de defunciones neonatales se debieron a Asfixia neonatal. En el Instituto Nacional Materno Perinatal se registró en el 2006 un 12% de muerte neonatal por Asfixia neonatal, a diferencia del 2017 que se registró un 4% y en el 2018 se registró un 3% (Instituto Nacional Materno Perinatal, 2018).

Incluso la Academia Americana de Pediatría se refirió a la Encefalopatía neonatal como “una de las frustraciones clínicas no resueltas de la medicina neonatal contemporánea”, debido a que a pesar de los grandes avances y la disminución de la incidencia; las pocas alternativas terapéuticas se correlacionaban con las altas tasas de discapacidad y mortalidad asociadas a la EHI comprometiendo considerablemente la capacidad de desarrollo tanto neurosensorial, cognitivo, e incluso en el ámbito social (Blackmon et al., 2006).

La Academia Americana del Corazón (AHA) y la AAP recomendaron ya desde el año 2010 a la Hipotermia Terapéutica como tratamiento neuroprotector en los pacientes con EHI a término dentro de las 6 primeras horas de vida siguiendo estrictos protocolos determinados en los grandes ensayos clínicos realizados, debido a la reducción del riesgo de mortalidad o de discapacidad mayor.

En el Perú dicha terapéutica no está aún estandarizada a pesar de la existencia de evidencia de seguridad y eficacia en entornos de recursos limitados como el nuestro, utilizando indumentaria más asequible. Al momento, el Instituto Nacional Materno Perinatal realiza este procedimiento desde el 2017 cuando se le donó el equipo de alta tecnología, Criticool, pero solo existen publicaciones que registra el primer caso intervenido. No hay estudios que nos permitan analizar su experiencia hasta el momento ni registros de

información sobre los efectos y complicaciones que pudo haber tenido esta intervención desde su implementación. Es debido a ello que se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la evolución durante la hospitalización de los recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica tratados con Hipotermia Terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal desde el 2017 al 2019?

1.2. Antecedentes

Se han registrado los beneficios de la hipotermia inducida desde la Antigüedad. Tanto egipcios, griegos y romanos la recomendaban en una variedad de casos de alteraciones cerebrales, así como traumatismos ocasionados por las batallas. Además, Hipócrates observó que niños expuestos al invierno sobrevivían más tiempo que aquellos expuestos en el verano. Posteriormente, los fisiólogos Claude Bernard y William Edwards describieron los efectos de la hipotermia en el cuerpo humano y observaron mejores resultados funcionales después de enfriamiento activo durante un estado de hipoxia, atribuyéndolo a la disminución del metabolismo durante la hipotermia (Gunn et al., 2017).

1.2.1. Ensayos Clínicos

Gluckman et al. (2005) realizaron el Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico CoolCap en los EEUU, Reino Unido, Canadá y Nueva Zelanda; evaluando el enfriamiento selectivo de la cabeza con hipotermia leve (34 – 35°C rectal) tras encefalopatía neonatal, durante 72 horas, dentro de las 6 primeras horas de vida. No se encontró beneficio significativo para muerte o discapacidad a los 18 meses OR 0,61 (IC95% 0,34 – 1,09, p=0.1); sin embargo, en pacientes que presentaron alteraciones en el EEG menos severas sí se encontró diferencia significativa OR 0,42 (IC95% 0,22 – 0,80, p=0,009). Existe un estudio también de seguimiento a los 7 – 8 años del mismo ensayo, pero solo se pudo evaluar a 62 niños (32 tratados con hipotermia y 30 convencional) de los 135 sobrevivientes a los 18

meses. Se encontró que el estado de discapacidad a los 18 meses era buen predictor funcional a largo plazo ($p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre ambos tipos de tratamiento ($p = 0,83$) (Guilletet et al., 2012).

El National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD) realizó un ensayo clínico aleatorizado en los EEUU donde se pudo evaluar 239 recién nacidos, 102 de ellos asignados a hipotermia moderada ($33,5^{\circ}\text{C}$ esofágico) por 72 horas seguido de recalentamiento lento comparado a 106 recién nacidos que fueron tratados convencionalmente con seguimiento entre los 18 y 24 meses de edad. Dentro de los resultados se encontró que se reducía el riesgo de muerte o discapacidad con un RR 0,72 (IC95% 0,54-0,95; $p = 0,01$), pero no hubo diferencia significativa en la muerte neonatal por sí sola RR 0,68 (IC95% 0,44 – 1,05; $p = 0,08$) (Shankaran et al., 2005).

Azzopardi et al., (2009) realizaron el ensayo clínico aleatorizado denominado TOBY (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial) en el Reino Unido donde, al igual que el trabajo anteriormente mencionado NICHD, se enroló a 325 recién nacidos de al menos 36 semanas de gestación con asfixia perinatal, 163 de ellos fueron inducidos a enfriamiento ($33,5^{\circ}\text{C}$) por 72 horas iniciando dentro de las primeras 6 horas de vida; y 162 con el tratamiento estándar con seguimiento a los 18 meses de edad. Se obtuvo como resultados que no hubo diferencia significativa en la reducción de las tasas combinadas de muerte o discapacidad severa RR 0,86 (IC95% 0,68 – 1,07; $p = 0,17$). Sin embargo, dentro de los sobrevivientes se encontró una alta tasa de ausencia de anomalías neurológicas en los pacientes con hipotermia (RR 1,57 (IC95% 1,16 – 2,12; $p = 0,003$)). Además, de los mismos sobrevivientes también se encontró una reducción del riesgo de parálisis cerebral RR 0,67 (IC95% 0,47-0,96; $p = 0,03$) y mejores puntajes en scores de desarrollo mental y psicomotor ($p = 0,03$). Posteriormente, se realizó un estudio para valorar los beneficios a largo plazo de la HT utilizando la misma población con seguimiento a los 6-7 años. Se reunió a 145 niños del

grupo intervenido con HT y 132 del grupo control. En los resultados se obtuvo mayor frecuencia de sobrevivientes con un $CI \geq 85$ en el grupo con HT con un RR 1,31 (IC95% 1,01-1,71; $p=0,04$), también mayor cantidad de sobrevivientes sin anomalías neurológicas RR 1,60 (IC95% 1,15-2,22), y una reducción del riesgo de parálisis cerebral y discapacidad severa o moderada ($p=0,03$) (Azzopardi et al., 2014).

Jacobs et al. (2011) condujeron un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico, realizado en las unidades de Cuidados Intensivos de hospitales en Nueva Zelanda, Australia, Estados Unidos y Canadá desde febrero de 2001 a julio de 2007 en recién nacidos de 35 semanas de gestación o más, con indicadores de hipoxia-isquemia y encefalopatía moderada a severa, a quienes aleatoriamente se les dio tratamiento estándar (37°C) o hipotermia moderada ($33\text{-}34^{\circ}\text{C}$ de temperatura rectal) generalizada por 72 horas. El grupo intervenido con HT constó de 110 recién nacidos y el control de 111 pacientes; un total de 221. Como resultado se redujo la mortalidad y aumentó la tasa de sobrevivencia sin discapacidad neurosensorial a los 2 años con un RR 0,77 (IC95%, 0,62-0,98).

Bharadwaj et al. (2012) llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado en la India como un entorno de recursos limitados induciendo la Hipotermia terapéutica utilizando Paquetes de gel (Gel packs), en un total de 130 recién nacidos dentro de las primeras 6 horas de vida, con seguimiento a los 6 meses de edad. En el grupo de aquellos que se realizó la HT, los cuales fueron 65 se les mantuvo a $33\text{-}34^{\circ}\text{C}$ por 72 horas usando paquetes de gel; y el grupo control, también 64 recién nacidos, recibieron tratamiento convencional. Como resultado se obtuvo una reducción del riesgo combinado de muerte o retraso en el desarrollo a los 6 meses RR 0,28 (IC95% 0,11-0,70; $p=0,003$).

1.2.2. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis

Jacobs et al. (2013) realizaron un metaanálisis donde se incluyeron 11 ensayos aleatorizados controlados que comprenden un total de 1505 recién nacidos a término y pretérminos tardíos con moderada a severa encefalopatía y evidencia de asfixia. Se obtuvo que la HT reduce el resultado conjunto de mortalidad o discapacidad de desarrollo neurológico mayor RR 0,75 (IC95% 0,68-0,83). El enfriamiento resultó en una reducción significativa de la mortalidad RR 0,75 (IC95% 0,64-0,88). Y reducción de discapacidad neurológica en los sobrevivientes RR 0,77 (IC95% 0,63-0,94). Además, algunos efectos adversos encontrados fueron bradicardia sinusal y un aumento de trombocitopenia. Concluyendo en que la HT debería instituirse en las poblaciones ya descritas. Mayores estudios como los protocolos de aplicación podrían mejorar la comprensión de la intervención. Resultados bastante similares fueron obtenidos en metaanálisis realizados anteriormente como el de Tagin et al. (2012).

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis por Rossouw et al. (2014) de estudios realizados con utilización de Hipotermia Terapéutica de baja tecnología, y se seleccionaron 3 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. Del total de 460 neonatos 230 fueron intervenidos con HT moderada (33-34°C) utilizando paquetes de gel durante 72 horas. Se obtuvo como resultado una disminución del riesgo de mortalidad RR 0,60 (IC95% 0,39 – 0,92) al alta y RR 0,63 (IC95% 0,43 – 0,93) en 6 a 24 meses.

1.2.3. Estudios realizados en la región y en Perú

En Brasil, Procianoy et al. (2019) publicaron un estudio prospectivo para evaluar los 7 años de aplicación de la Hipotermia Terapéutica en dicho país, se tomó en cuenta 72 casos tratados, 41 de ellos con encefalopatía moderada y 31 con severa. La Hipotermia terapéutica se implementó utilizando mantas enfriadoras manteniéndose a 33,5°C por 72 horas. 16

pacientes murieron (22%) el 75% de ellos con encefalopatía severa. 56 pacientes (77,8%) presentaron convulsiones. Se tomó RMN a todos los sobrevivientes y se encontró alteración en 24 de ellos (43,6%) A los 12 meses se les hizo seguimiento a 43 pacientes, 1 tuvo microcefalia, 5 desarrollaron discapacidad auditiva y 3 discapacidad visual.

En el Perú se encuentra un reporte de caso por Medina et al. (2017), en el que se relata el primer caso de uso de la Hipotermia Terapéutica en el Instituto Materno Perinatal. En este se detalla el caso de un recién nacido de 37 semanas con Acidosis metabólica severa, con un Apgar de 4 al minuto 5, con clínica encefalopática según la escala de Thompson con puntaje de 16. Recibe HT durante 72 horas a temperatura de 33,5°C bajo sedación con Morfina y recibiendo Fenobarbital por crisis sutiles. Durante las 72 horas la paciente presentó bradicardia (70 – 100 lpm), presión arterial variable y poliuria, por lo que requirió uso de dopamina y dobutamina. Además de hiponatremia e hiperglicemia que respondieron a tratamiento médico. La Paciente requirió ventilación mecánica 9 días y sale de alta a la semana 4. En el control a los 2 meses presenta leve retraso del desarrollo psicomotor y alteración moderada del tono muscular.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Determinar la evolución neurológica y efectos sistémicos en los recién nacidos con asfixia neonatal tratados con Hipotermia Terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal desde setiembre de 2017 a diciembre de 2019.

1.3.2. Objetivos Específicos

Determinar la frecuencia de defunción en recién nacidos con asfixia neonatal tratados con Hipotermia Terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal desde setiembre de 2017 a diciembre de 2019.

Identificar la evolución neurológica y estadiaje de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica al principio y al final de la aplicación de la Hipotermia Terapéutica en recién nacidos con asfixia neonatal en el INMP.

Identificar la presencia de convulsiones, alteraciones en el EEG y uso de anticonvulsivantes durante la hospitalización en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el INMP que fueron tratados con Hipotermia Terapéutica.

Identificar los efectos en la función cardiovascular presentados durante la hospitalización en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el INMP que fueron tratados con Hipotermia Terapéutica.

Identificar alteraciones hematológicas presentadas durante la hospitalización en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el INMP que fueron tratados con Hipotermia Terapéutica.

Identificar los efectos en la función renal y metabólica presentados durante la hospitalización en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el INMP que fueron tratados con Hipotermia Terapéutica.

Identificar los efectos en la función hepática presentados durante la hospitalización en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el INMP que fueron tratados con Hipotermia Terapéutica.

Identificar los efectos en la función respiratoria presentados durante la hospitalización en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el INMP que fueron tratados con Hipotermia Terapéutica.

Identificar la presencia de infecciones durante la hospitalización en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el INMP que fueron tratados con Hipotermia Terapéutica.

1.4. Justificación

Al momento de la realización de este estudio, no existe suficiente información publicada en nuestro medio detallando no solo la efectividad del uso de la Hipotermia Terapéutica sino tampoco de la disponibilidad o frecuencia de su aplicación a pesar de que es un procedimiento recomendado en medios con suficientes recursos desde el año 2010 y en entornos de recursos reducidos desde el año 2015 por la AHA (Wyckoff et al., 2015). Incluso a nivel mundial se reconoce que todavía no existen los suficientes estudios para determinarla como el tratamiento estándar; sin embargo, es la que mejores resultados ha obtenido en neuroprotección. Al momento no existe información ni registros de las complicaciones que puedan presentarse con la aplicación de esta terapéutica en nuestro país, por lo que es necesario la realización de estos estudios que detallan la experiencia local y pueda ser eventualmente asimilado de manera rutinaria tomando en consideración las características de nuestra población.

II. Marco Teórico

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

La Encefalopatía neonatal es un síndrome caracterizado principalmente por manifestaciones neurológicas como alteración de la conciencia, del tono, convulsiones, etc. (Glass, 2018). La incidencia en casos Moderados a Severos es significativa, de 1 a 2 por 1000 nacidos vivos en países desarrollados y puede llegar a diez veces esa cifra en países en vías de desarrollo (Gunn et al., 2017).

2.1.1. Epidemiología

Un estimado en la incidencia de EHI en los EE. UU. es de 1.5 por cada 1000 nacidos vivos (Kurinczuk et al., 2010). En España se registra una incidencia de entre 0.5-1/1000 RN vivos (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido, 2015). En países latinoamericanos como Chile se estima que la incidencia de la EHI es de aproximadamente 4 a 6 por cada 1000 nacidos vivos (Torres et al., 2019). En nuestro país, según el Boletín de Vigilancia Epidemiológica de Mortalidad Perinatal en el 2015 el 13,85% de defunciones neonatales se debieron a Asfixia y otras causas relacionadas al parto; para el año 2016, la cifra fue de 10,79% (Dirección General de Epidemiología, 2017).

2.1.2. Etiología y Factores de riesgo

Los mecanismos de la generación de una lesión hipóxico-isquémica cerebral pos-asfixia perinatal pueden deberse a factores maternos como los trastornos hipertensivos, diabetes, anemia; placentarios como placenta previa, rotura prematura de membranas, prolapso de cordón; o fetales como macrosomía, restricción de crecimiento intrauterino, oligo o polihidramnios, embarazo múltiple. Además del parto per se como el trabajo de parto prolongado, uso de fórceps o vaccum, etc. (Locatelli et al., 2010).

Otras causas de encefalopatía neonatal pueden ser desórdenes metabólicos o neurodegenerativos.

2.1.3. Fisiopatología del Daño hipóxico-isquémico

Se han descrito diferentes fases en daño hipóxico-isquémico a nivel cerebral como es explicado por Drury et al. (2014): “El periodo de hipoxia e isquemia, per se, es la fase primaria caracterizada por una falla del metabolismo oxidativo, lo que lleva a una despolarización hipóxica, acumulación extracelular de Excitotoxinas quienes promueven ingreso rápido de cationes al intracelular lo que genera un edema citotóxico por el gradiente osmótico generado, si este edema es severo puede conllevar a lisis celular aguda”. Existen otros factores que también actúan en aumentar el daño celular durante la despolarización como la generación de radicales libres oxigenados que llevan a la peroxidación lipídica y fragmentación del ADN o ARN; y la liberación del NO puede dañar las membranas celulares o de las organelas.

Cuando se ha restablecido la circulación y la oxigenación probablemente por una maniobra de resucitación, el edema citotóxico puede resolverse transitoriamente después de 30 a 60min con recuperación parcial de metabolismo oxidativo; sin embargo, también se asocia a rápida liberación de NO y desestabilización de la Barrera hemato-encefálica, permitiendo la filtración de proteínas al extracelular lo que puede aumentar el edema cerebral.

Existen evidencias que los mecanismos de muerte celular en la fase latente, la cual dura aproximadamente 6 horas, incluyen principalmente las vías de la apoptosis exacerbadas por la reacción inflamatoria, liberación de citoquinas e interleuquinas y actividad anormal de los receptores. Estos componentes pueden ser responsables de exacerbar el daño retrasado.

Hay evidencia de hiperexcitabilidad patológica de receptores de glutamato que son reducidas con antagonistas de los receptores o con la hipotermia terapéutica. Durante la fase latente el flujo sanguíneo y el metabolismo son inhibidas.

En la fase secundaria se desarrolla una hiperperfusión que aumenta progresivamente a un máximo de 36 a 48 horas; además de la generación de, edema citotóxico secundario, acumulación de excitotoxinas, falla metabolismo cerebral y muerte neuronal. Paralelamente, una de las características desafiantes de la encefalopatía neonatal es la presencia de convulsiones intensas, difíciles de tratar, las cuales pueden ocasionar demanda metabólica excesiva y potencialmente muerte neuronal local (Wassink et al., 2014).

2.1.4. Presentación Clínica y Diagnóstico

Aunque la clínica es principalmente neurológica, la noxa hipóxico-isquémica puede también afectar o dañar en intensidad variable otros órganos o sistemas lo que obliga a que estos pacientes sean evaluados de manera rápida pero exhaustiva.

En la parte neurológica podemos encontrar alteración del nivel de la conciencia, movimientos o actividad disminuida, dificultades para respirar o alimentarse, tono disminuido, posturas anormales, ausencia de los reflejos primitivos, o incluso convulsiones. Algunos de estos factores son evaluados durante la Atención Inmediata del recién nacido, durante la aplicación del Apgar.

La encefalopatía hipóxico-isquémica puede ser clasificada utilizando la escala de Sarnat y Sarnat, detallada en la Tabla 1 o también usando el score de Thompson detallado en la Tabla 2.

Tabla 1*Clasificación de Encefalopatía de Sarnat y Sarnat, 1976*

	Encefalopatía Moderada	Encefalopatía Severa
Nivel de conciencia	Letargia	Estupor o coma
Actividad Espontánea	Disminución de actividad	No actividad
Postura	Flexión distal. Extensión total	Descerebración
Tono	Hipotonía	Flacidez
Reflejos primitivos:		
Succión	Succión débil	Ausente
Moro	Moro incompleto	Ausente
Autonómicos:		
Pupilas	Contraídas (miosis)	Midriasis, variables, no reactivas.
Frecuencia Cardíaca	Bradycardia	Variable
Respiración	Respiración periódica	Apnea

Nota: Tomado de Sarnat et al. (1976).

Tabla 2*Escala de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica de Thompson, 1997*

Signo/Puntaje	0	1	2	3
Tono	Normal	Aumentado	Disminuido	Flácido
Consciencia	Normal	Intranquilo, mirada fija	Letargia	Coma
Convulsiones	Normal	Raro (<3/día)	Frecuente (>2/día)	
Postura	Normal	Leve alteración	Flexión distal. Extensión total	Descerebración
Moro	Normal	Parcial	Ausente	
Prensión	Normal	Pobre	Ausente	
Succión	Normal	Pobre	Ausente	
Patrón Respiratorio	Normal	Hiperventilación	Breves Apneas	VPP (Apnea)
Fontanela	Normal	Leve abombamiento	Tensa	

Nota: Tomado de Thompson et al. (1997)

Utilizando el score de Thompson se puede interpretar que pacientes con puntaje total de 10 o menos corresponderían a EHI leve, los puntajes de 11 a 14 corresponden a moderada, y puntajes de 15 a más corresponden a EHI severa.

Además, debe existir marcadores agudos de Hipoxia o Isquemia: a) Puntaje de Apgar <5 a los minutos 5 y 10, b) pH de Arteria umbilical <7,0 o Déficit de base ≥ 12 mmol/L o ambas, c) Lesión cerebral aguda observable en RMN, d) Presencia de falla orgánica multisistémica.

2.1.5. Electroencefalograma de Amplitud Integrada

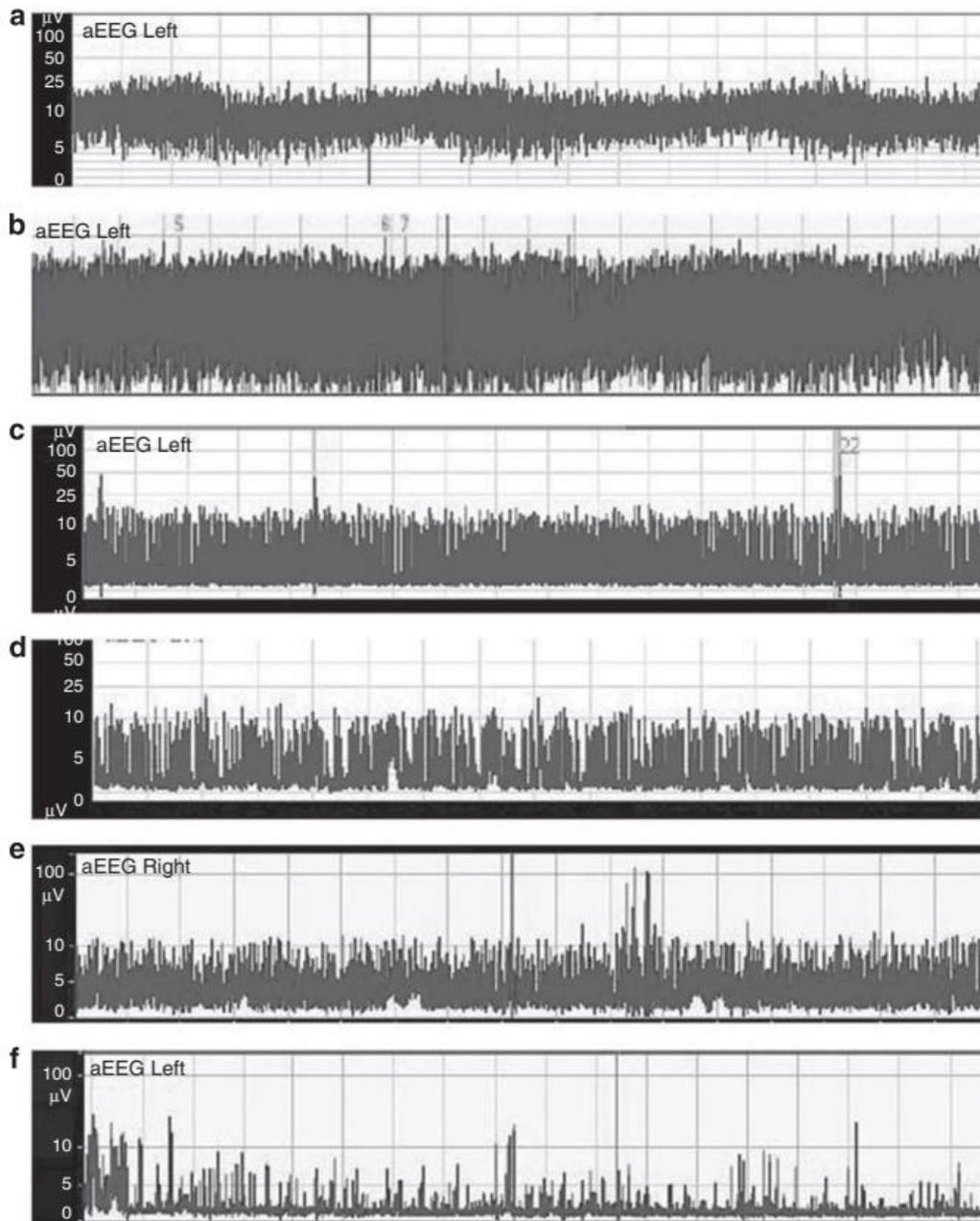
Éste proporciona información de la actividad eléctrica cerebral global de manera comprimida o filtrada; utilizando menos electrodos (2 a 4), siendo menos costoso y fácilmente reproducible, Sin embargo, el Electroencefalograma convencional persiste como el gold standard para evaluar las convulsiones (Fernandez et al., 2017). Además, los patrones más usuales pueden ser observados en la Figura 1.

2.1.6. Neuroimágenes

Ecografía Cerebral. La ventaja de utilizar ultrasonido cerebral es que no es invasivo y tiene mayor disponibilidad además de que es económico. Tiene una alta sensibilidad y especificidad (91%, 81%) para localizar hemorragias e identificar el tamaño ventricular (Hope, y otros, 1988). Puede detectar daños severos en la materia blanca parasagital, edema cerebral, lesiones quísticas y calcificaciones. Es particularmente útil la observación secuencial para evaluar severidad y patrón de la lesión; son embargo, la RMN es la modalidad elegida para realizar la misma identificación con más precisión (Robertson et al., 2011).

Figura 1

Patrones de Electroencefalograma de Amplitud Integrada en EHI

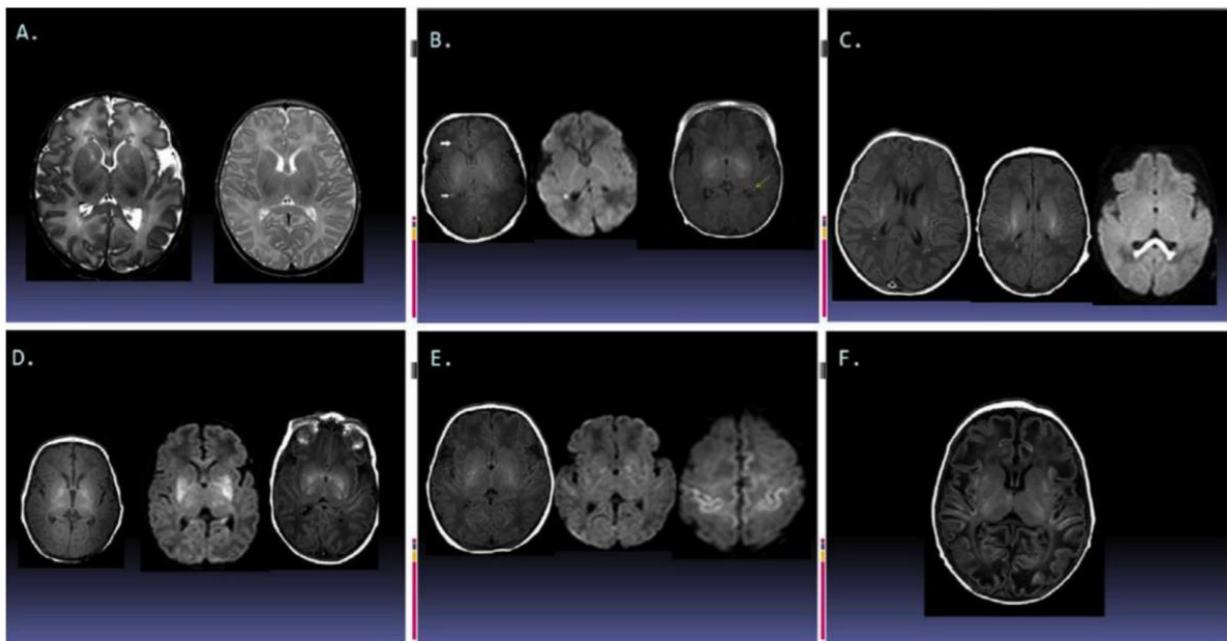


Nota. Tomado de Fernandez et al. (2017). (a)Normal continuo, (b)Discontinuo, puede ser normal (inmadurez, anticonvulsivantes, sedantes), (c)Descargas con supresión con más de 100 descargas/hora, desorganizado, gravemente anormal (d) con menos de 100 descargas/hora, gravemente anormal (e)Continuo de bajo voltaje, gravemente anormal (f) Plano o isoelectrico, anormal, gravedad extrema.

Resonancia Magnética Cerebral. Áreas de daño cerebral en recién nacidos se correlaciona con la progresión de mielinización y actividad metabólica al momento de la injuria; por lo que la materia blanca es más susceptible a daño hipóxico isquémico. Dentro del tipo de lesión más frecuente se encuentra la necrosis neuronal selectiva. Uno de los patrones más comunes (40-60% de pacientes a término asfixiados) que se ve afectadas las regiones terminales sagitales arteriales de las 3 arterias cerebrales mayores. Cuando el daño es prolongado o severo, la afectación tiende más a acercarse a los ganglios basales, tálamo y tronco (Wachtel et al., 2019).

Figura 2

Score de severidad en lesión cerebral de la NICHD



Nota: Tomado de Shankaran et al. (2015), score = 0 (RN a término; T2 normal (3T y 1.5T)). B, score = 1^a con mínimas lesiones cerebrales sin compromiso de ganglios basales, tálamo, brazo anterior o posterior de cápsula interna o infarto en cuenca. C, score = 1B lesión cerebral más extensa, sin compromiso de ganglios basales, tálamo, brazo anterior o posterior de cápsula interna o infarto en cuenca. D, score = 2A cualquier lesión en ganglios basales, tálamo, brazo anterior o posterior de cápsula interna o infarto en cuenca sin ninguna otra lesión cerebral. E, score = 2B cualquier lesión en ganglios basales, tálamo, brazo anterior o posterior de cápsula interna o infarto en cuenca con otras lesiones cerebrales. F, score = 3 Devastación hemisférica cerebral.

2.1.7. Hipotermia Terapéutica

Es una intervención no invasiva que se realiza en un neonato con signos de EHI caracterizada por el mantenimiento de bajas temperaturas, ya sea generalizado o selectivamente a nivel cefálico, que, según diversos estudios mencionados en el presente informe, tiene los mejores resultados de neuroprotección encontrados hasta el momento.

Según los estudios anteriormente mencionados, se debe mantener Hipotermia moderada, es decir, una temperatura de 33 a 35°C, mantenida durante 72 horas y debe ser iniciada dentro de las primeras 6 horas, en el ensayo clínico (Laptook et al., 2017). La implementación de la HT debe realizarse siguiendo los protocolos publicados en los ensayos clínicos grandes, los cuales han sido comentados anteriormente.

2.1.8. Mecanismo de Acción de la Hipotermia Terapéutica

Existen diversos mecanismos que originan las características neuroprotectoras a la HT (Drury et al., 2014):

- Reducción del metabolismo celular cerebral, existe una disminución del 5,1%
- Disminución del flujo sanguíneo 1,1%; pero aumento de saturación de oxígeno en tejido cerebral en un 2,3% (Russell-Buckland et al., 2020)
- Inhibe la muerte celular programada mediante supresión de la caspasa-3, la síntesis de proteínas hipóxicas, la transición de permeabilidad mitocondrial y los componentes de las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis. Es uno de los factores más relevantes para neuroprotección.
- Se inhibe potencialmente la activación de la microglía además de la producción de citoquinas inflamatorias y otras neurotoxinas, lo que genera reducción de riesgo de inflamación secundaria.
- Se reduce alteraciones adversas de los receptores de glutamato e inhibe activaciones epileptiformes anormales o transitorias.

- Inhibición de potencial formación de edemas citotóxico, pero no está comprobado que esto cause neuroprotección.
- Reduce la producción de óxido nítrico y superóxido, disminuye la tasa de liberación de radicales libres (Lemus-Varela et al., 2016).

2.1.9. Indicaciones de Hipotermia Terapéutica

Los mayores ensayos clínicos realizados mencionados anteriormente, como el TOBY, CoolCap, NICHD, mencionan los siguientes requerimientos para la indicación de la HT:

- Edad Gestacional ≥ 35 semanas
- Tiempo de vida ≤ 6 horas
- Encefalopatía neonatal moderada o Grave (utilizando, generalmente, la escala de Sarnat y Sarnat)
- Evidencia de compromiso periparto (al menos una de las siguientes): a) Puntaje Apgar ≤ 5 al minuto 10, b) Acidosis metabólica o mixta: $\text{pH} \leq 7$ en sangre de cordón o periférica o Déficit de base $\geq 12\text{mEq/L}$, c) Medidas de resucitación persistentes durante al menos 10 min (ventilación asistida, compresiones torácicas, etc.)
- No evidencia de anomalías congénitas mayores

Aunque en la mayoría de los estudios se realizaron con neonatos con edad gestacional de 36 semanas a más, también hubo al menos dos estudios grandes que indicaron la misma eficacia y seguridad en pacientes de 35 semanas a más (Eicher et al., 2005) y el ICE Study (Jacobs et al. 2011). Sin embargo, actualmente se están desarrollando estudios para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes de 33 hasta 35 6/7semanas, como el estudio Premie (Faix et al., 2019)

2.1.10. Implementación

Se debe iniciar la HT lo más pronto posible dentro de las 6 primeras horas de vida y llegar a una temperatura ideal de 33 a 35°C, siendo controlada por vía rectal o con sondas esofágicas o servocontrol; para esto se puede seguir los siguientes dos métodos:

Hipotermia pasiva: Se retiran las fuentes externas de calor del entorno del paciente y su cuerpo reduce de temperatura espontáneamente.

Hipotermia activa: Se utilizan medios exógenos para conseguir la temperatura requerida, tanto para el enfriamiento como para el recalentamiento, existen dispositivos de alta tecnología y de baja tecnología, los primeros son utilizados en la mayoría de estudios realizados además existen equipos destinados para enfriamiento selectivo de la cabeza; sin embargo se prefiere muchas veces el generalizado para mejor accesibilidad del EEG; en los casos de los equipos de baja tecnología se pueden encontrar principalmente en condiciones de recursos limitados (Rossouw et al., 2014). Estos equipos de baja tecnología son normalmente aplicados en entornos de bajos recursos, de menor capacidad resolutive o durante el transporte para lograr el enfriamiento dentro de las 6 horas establecidas (Akula et al., 2015).

Durante el proceso de recalentamiento se debe realizar lentamente, se recomienda de 0,2 a 0,5°C por hora; muchas de las complicaciones pueden aparecer en esta fase como convulsiones (incluyendo algunas subclínicas)

2.1.11. Efectos Adversos

De los ensayos clínicos anteriormente citados, solo se encontró como efectos adversos asociados a la Hipotermia Terapéutica, que sean estadísticamente significativos, a la bradicardia sinusal (sin presencia de arritmias), la trombocitopenia y la hipotensión (Jacobs, y otros, 2013). Además, se han reportado algunos casos de Necrosis grasa subcutánea e hipercalcemia (Verma et al., 2018).

2.1.12. Manejo de soporte

Como ha sido mencionado anteriormente, el manejo de la Hipotermia Terapéutica debe realizarse dentro de la UCI, para que se pueda dar el monitoreo correcto del paciente, por lo que se tiene que tomar en consideración los aspectos indicados a continuación (Fernandez et al., 2017).

Aparato Respiratorio. Intubar de ser necesario, la administración de oxígeno es preferible por cánula nasal que el halo cefálico. Monitorear la saturación preductal de O₂ continuamente y mantener entre 90 y 95%

Función Cardiovascular. Monitoreo continuo con monitor multiparamétrico (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial). Realiza ecocardiograma. Considerar el uso de inotrópicos. Monitoreo del ácido láctico.

Estado Metabólico. Realizar controles de glucemia y Estado ácido base. Solicitar perfil hepático. Evitar correcciones con bicarbonato tomando en cuenta tratamiento etiológico de la acidosis metabólica.

Líquido y Electrolitos. Colocar una sonda nasogástrica (SNG) abierta, restricción de líquidos a 40-50ml/kg/día. Evaluar la diuresis. Control de electrolitos, calcio, magnesio, urea y creatinina.

Nutricional. Iniciar Nutrición parenteral total (NPT) y considerar calostro.

Infecioso. Ante posibilidad de sepsis, tomar hemocultivos e iniciar tratamiento empírico con ampicilina y gentamicina, discontinuar si los cultivos son negativos.

Neurológico. Realizar Electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG). Realizar ecografía cerebral para descartar malformaciones o hemorragias.

Hematológico. Monitorear hematocrito, recuento plaquetario

III. Método

3.1. Tipo de investigación

Por la ocurrencia de los hechos es un estudio Retrospectivo

Por el acopio de información es Transversal

Por el análisis y el alcance de los resultados el estudio es Cuantitativo, No experimental, Descriptivo.

3.2. Ámbito temporal y espacial

El presente estudio fue realizado utilizando historias clínicas de pacientes atendidos desde setiembre de 2017 a diciembre de 2019 en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional Materno Perinatal intervenidos con Hipotermia Terapéutica debido al diagnóstico de Asfixia Neonatal.

3.3. Variables

La operacionalización y definición de las variables que fueron estudiadas son descritas en la Tabla 3.

3.4. Población y Muestra

Todos los pacientes recién nacidos con diagnóstico de Asfixia neonatal o Encefalopatía Hipóxico-Isquémica atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal desde setiembre de 2017 a diciembre de 2019 que cumplieron con los Criterios de Inclusión detallados y se retiró a aquellos que presenten algunos de los Criterios de Exclusión.

3.4.1. Criterios de Inclusión

- Edad gestacional al nacer ≥ 35 semanas.
- ≤ 6 horas de vida.
- Peso al nacer ≥ 1800 gramos.
- Acidosis metabólica o mixta: pH $\leq 7,0$ o Déficit de Base ≥ 16 mmol/L en sangre de cordón umbilical o de cualquier parte obtenida en la 1era hora de nacimiento.

Tabla 3:*Definición y Operacionalización de Variables*

Nombre de la variable	Definición Operacional	Tipo	Escala	Categorización	Prueba Estadística de Medición	Unidad de Medición
Edad Materna	Edad de la madre al nacimiento	Cuantitativa	Discreta	Edad en años	Medidas de dispersión y tendencia central	Años
Tipo de Parto	Tipo de parto realizado	Cualitativa	Nominal	-Vaginal -Cesárea	Frecuencias absolutas y relativas	
Edad Gestacional	Semanas de gestación cumplidas al nacer ≥ 35	Cualitativa	Nominal	-Término: 37 semanas o más -Pretérmino tardío: Menor de 37 semanas	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Semanas (ss)
Tiempo de vida	Tiempo desde el nacimiento	Cuantitativa	Discreta	-Ventana Terapéutica <6h	Medidas de dispersión y tendencia central	Horas (h)
Peso al nacer	Peso registrado al momento del nacimiento	Cuantitativa	Continua	Peso $\geq 1800g$	Medidas de dispersión y tendencia central	Gramos (gr)
Perímetro cefálico	Perímetro cefálico registrado al nacer	Cuantitativa	Continua	-Microcefalia <-2 DE -Normocefalia >-2DE y <2DE	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Centímetros (cm)

Evento Centinela	Presencia de evento hipóxico prenatal (pe Prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, etc)	Cualitativo	Nominal	-Sí presenta Evento centinela -No presenta Evento centinela	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
APGAR	Registro del Test de Apgar al 1º, 5º y 10º minuto de vida	Cualitativo	Ordinal	Depresión moderada-severa: Valores <5 al min 5 o 10	Frecuencias absolutas y relativas	
Acidosis Metabólica o mixta	Medida de pH arterial < 7,1 O Déficit de Base ≥ 12 mmol/L	Cualitativa	Nominal	- Sí presenta Acidosis metabólica o mixta - No presenta Acidosis metabólica o mixta	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Estadaje de Encefalopatía Neonatal	Se utiliza la Escala de Thompson o de Sarnat y Sarnat para evaluar estadio de la EHI	Cualitativa	Nominal	- EHI moderada o severa: ≥ 11 - EHI leve (<11)	Frecuencias absolutas y relativas (Sarnat) Medidas de dispersión y tendencia central (Thompson)	Sí/No
Muerte Neonatal	Registro de la muerte del recién nacido.	Cualitativa	Nominal	- Sí hubo muerte neonatal - No hubo muerte neonatal -Número de Horas de registrada la muerte	Frecuencias absolutas y relativas Medidas de dispersión y tendencia central	Sí/No
Bradicardia	Registro de la frecuencia cardíaca media	Cualitativa	Nominal	-Presencia de Bradicardia (<80lat/min)	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No

Hipotensión	Registro de la Presión arterial media	Cuantitativa	Discreta	-Frecuencia cardíaca normal -Hipotensión (<40 mm Hg) -Normotensión (>40mm Hg)	Frecuencias absolutas y relativas Medidas de dispersión y tendencia central	Milímetros de mercurio (mmHg)
Uso de Vasopresores	Registro de uso de vasopresores para mantener PA adecuada	Cualitativa	Nominal	- Sí se usó Vasopresores - No se usó Vasopresores	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Plaquetopenia	Registro del recuento plaquetario disminuido	Cualitativa	Nominal	-Recuento Plaquetas < 150 000/mm ³ - Recuento Plaquetas > 150 000/mm ³	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Coagulopatía	Tiempo de Protrombina incrementado o Diagnóstico de CID	Cualitativa	Nominal	-TP>17 o Fibrinógeno<100 o hemorragia. -No coagulopatía	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Anemia	Registro de hemoglobina baja con o sin hematocrito bajo	Cualitativa	Nominal	-Hemoglobina <10g/dL con o sin Hematocrito <30% -Sin anemia	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Leucopenia	Registro de recuento	Cualitativa	Nominal	- Presenta Leucocitos <5000/dL	Medidas de dispersión y tendencia central	Sí/No

	leucocitario disminuido			- No presentó Leucopenia	Frecuencias absolutas y relativas	
Convulsiones	Presencia de convulsiones	Cualitativa	Nominal	-Sí presentó convulsiones -No presentó convulsiones	Porcentajes	Sí/No
Uso de Anticonvulsivantes	Registro de uso de fármacos anticonvulsivantes	Cualitativo	Nominal	-Se usó fármacos anticonvulsivantes -No se usó anticonvulsivantes	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Hipocalcemia	Presencia de Ca sérico menor a 1 mmol/l	Cualitativo	Nominal	-Sí presentó hipocalcemia -No presentó hipocalcemia	Porcentajes	Sí/No
Hipoglicemia	Presencia de Glucosa sérico menor a 2.6 mmol/L o 47mg/dl	Cualitativo	Nominal	-Sí presentó hipoglicemia -No presentó hipoglicemia	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Hipokalemia	Presencia de Potasio sérico menor a 3.5 mmol/L	Cualitativo	Nominal	-Sí presentó hipokalemia -No presentó hipokalemia	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Hiperkalemia	Presencia de Potasio sérico mayor a 5 mmol/L	Cualitativo	Nominal	-Sí presentó hipokalemia -No presentó hipokalemia	Medidas de dispersión y tendencia central	Sí/No

Persistencia de acidosis	Presencia de valores de lactato mayor a 5 mmol/L por más de 24 horas	Cualitativo	Nominal	- Sí tuvo persistencia de acidosis - No tuvo persistencia de acidosis	Frecuencias absolutas y relativas Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Falla renal	Presencia de Urea, creatinina elevadas.	Cualitativo	Nominal	-Creatinina >1,7mg/dl o Urea >DE (según edad). -Ausencia falla renal	Medidas de dispersión y tendencia central Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Falla hepática	Presencia de enzimas hepáticas elevadas TGO o TGP	Cualitativo	Nominal	-Presentó TGO>200 o TGP>100 -Enzimas hepáticas normales	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Infecciones	Diagnóstico clínico o laboratorial de Neumonía, sepsis o ITU.	Cualitativo	Nominal	-Diagnóstico clínico de Neumonía o confirmación por hemocultivo de sepsis o urocultivo de ITU.	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Uso de Soporte ventilatorio	Registro de uso de soporte ventilatorio	Cualitativo	Nominal	-Sí utilizó soporte ventilatorio -No utilizó soporte ventilatorio	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No
Hipertensión Pulmonar Persistente	Diagnóstico clínico o por ecocardiograma de HTPP Neonatal	Cualitativo	Nominal	-Tiene diagnóstico de HTPPN -No tiene Diagnóstico de HTPP	Frecuencias absolutas y relativas	Sí/No

Fuente: Autor

- Puntaje de Apgar ≤ 5 al minuto 10 o Maniobras de resucitación persistentes por al menos 10 minutos.
- Encefalopatía Moderada o Severa según la escala de Sarnat y Sarnat.

3.4.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con datos incompletos en historia clínica.
- Pacientes que no hayan cumplido con 72 horas de Hipotermia terapéutica en caso de haberla recibido.
- Pacientes con Encefalopatía Neonatal no Hipóxico-Isquémica (pe Alteraciones metabólicas, infecciones, malformaciones congénitas, etc.).

3.5. Instrumentos

Para la medición de las variables estudiadas se utilizó la información registrada en las historias clínicas de cada paciente, por lo que no fue necesario la utilización de un instrumento de medición específico para el presente estudio. El instrumento de recopilación de datos que se encuentra en el Anexo 1 fue validado en conjunto con el protocolo del presente estudio por la Oficina de Investigación del INMP.

3.6. Procedimientos

Se procedió a presentar una solicitud ante el comité de Ética del Instituto Nacional Materno Perinatal para revisión del plan, así como la autorización de revisión de Historias clínicas de los recién nacidos diagnosticados con Encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo setiembre 2017 a diciembre 2019.

Con el permiso obtenido, se revisaron las historias clínicas y seleccionaron aquellas que cumplieron con los Criterios de inclusión anteriormente mencionados y luego se retiró a los que cumplieron alguno de los criterios de exclusión.

La información obtenida fue recabada en la Ficha de Recolección de Datos que se encuentra en el Anexo 1 del presente documento la que fue posteriormente analizada.

3.7. Análisis de Datos

Para los análisis de los datos recolectados, en primer lugar, se ingresó la información a un formato de Microsoft Excel, para que pueda ser procesada de manera digital.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el software estadístico SPSS v.25 para Windows 10 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) versión en Español.

Se analizó primero los aspectos maternos y perinatales de toda la población obtenida, obteniendo las frecuencias absolutas, relativas y medidas de dispersión.

Posteriormente se realizó el mismo análisis a las variables de los objetivos principales: efectos adversos, clínica neurológica al inicio y al alta, etc.

Adicionalmente, se realizó la prueba t para grupos pareados en las variables Score de Thompson e IR de ACA para analizar si hubo diferencia significativa de sus valores previos y posteriores a la intervención. Previamente se había comprobado la normalidad de la muestra.

3.8. Consideraciones Éticas

Los datos tomados para este estudio fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el período de estudio y sólo para uso exclusivo de la investigación científica, guardando total confidencialidad de estos y respeto por las pacientes. Como tal, el estudio no requiere consentimiento informado específico, ya que no requirió participación directa de los pacientes o sus familiares; el trabajo se realizó en su totalidad con los registros de las historias clínicas; y se mantuvo la plena confidencialidad de los datos de los pacientes.

En cuanto a la metodología y recopilación de los datos, el investigador garantiza criterios éticos durante todo el proceso incluyendo datos reales y de rigurosidad científica. Los resultados

del presente, una vez obtenidos, serán publicados para uso de la comunidad e instituciones implicadas.

Así mismo, se envió una copia del proyecto al Comité de Ética del Instituto Nacional Materno Perinatal para su registro y aprobación por la oficina de Docencia e Investigación correspondiente con el fin de respetar las regulaciones institucionales y fue evaluado y aprobado por los comités de ética, metodológico y de pertinencia. La resolución de aprobación de dicho protocolo con el que incluye el instrumento de recolección de datos, puede encontrarse en el Anexo 2.

IV. Resultados

Desde el inicio de la realización de la Hipotermia Terapéutica en el INMP en setiembre de 2017 hasta el final del estudio, diciembre de 2019, se incluyeron en este estudio a la totalidad de los casos que fueron 20 pacientes. De ellos, 2 fueron referidos desde el Hospital Nacional Cayetano Heredia, el resto fue atendido desde el nacimiento en el INMP.

4.1. Características demográficas y maternas de la población

Se analizó, en primer lugar, las características maternas y natales de la población, como son detalladas en la Tabla 4. La edad de la madre tuvo una media de 29,7 años \pm 6,91, con una edad gestacional de 38,75 \pm 1,71. Se presentaron eventos centinela en 4 pacientes: Un caso de Placenta previa Total, otro de Prolapso de cordón, otro de Rotura Uterina y un último de Desprendimiento Prematuro de Placenta. La mayoría de los casos presentados nacieron por Cesárea 65%. Debido a los criterios de inclusión todos los casos presentaron adecuado peso al nacer. La proporción de sexo Femenino : Masculino fue de 1:1.

Tabla 4

Análisis de las Características Maternas y Natales

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Edad Gestacional (ss)	38,75 \pm 1,71	35 – 41
Edad de la madre (a)	29,70 \pm 6,91	20 – 43
Evento Centinela	4 (20%)	
Tipo de Parto		
Vaginal	7 (35%)	
Cesárea	13 (65%)	
Peso al nacer (g)	3375,30 \pm 437,56	2694 – 4235
Sexo		
Femenino	10 (50%)	
Masculino	10 (50%)	

Fuente: Autor

4.2. Análisis de las características clínicas iniciales

Como se puede apreciar en el contenido tanto de la Tabla 5 como de la Figura 2, todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión indicados anteriormente, asegurando el diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica o Asfixia Neonatal. El Apgar al minuto 5 tiene una media de $4,2 \pm 1,6$, no todos los pacientes tenían registrado Apgar al minuto 10, por lo que en su defecto se utilizó el anterior mencionado. El Score de Thompson inicial promedio de la población analizada fue de $12,4 \pm 2,72$, correspondiendo a una EHI Moderada. En la mayor parte de la muestra se encontró un pH de sangre cordón umbilical menor a 7; la media fue de $6,99 \pm 0,19$; presentando la mayoría acidosis metabólica. Al ser indicada la Hipotermia Terapéutica esta fue instaurada en un promedio de $3,15 \text{ horas} \pm 1,06$

Tabla 5

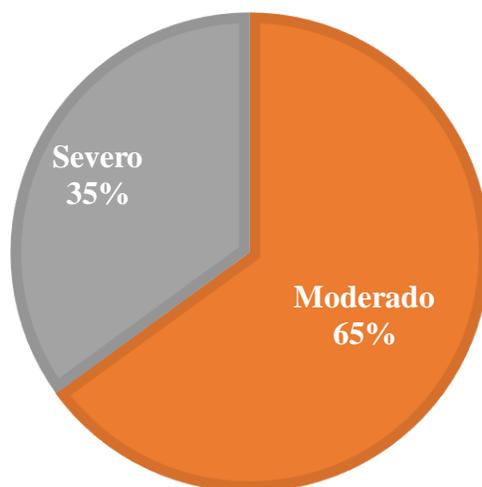
Estado inicial del Paciente con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Apgar		
Minuto 1	$2,00 \pm 1,12$	1 – 5
Minuto 5	$4,2 \pm 1,6$	1 – 8
Minuto 10	$5,69 \pm 1,54$	3 – 8
Score Thompson Inicial	$12,4 \pm 2,72$	8 – 20
pH Sangre Cordón	$6,99 \pm 0,19$	6,6 – 7,31
Déficit de Base	$-15,26 \pm 4,99$	-23 – -5,1
Tiempo de vida al inicio de HT (h)	$3,15 \pm 1,06$	1,5 – 5,25
Perímetro cefálico (cm)	$34,64 \pm 1,37$	32 – 37

Fuente: Autor

Figura 3

Estadistado de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica con la Escala Sarnat y Sarnat



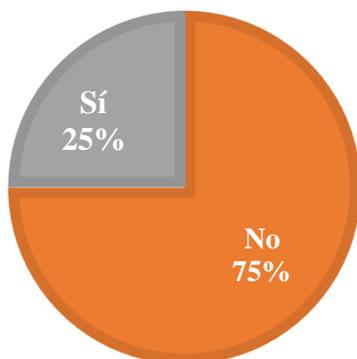
Fuente: Autor

4.3. Análisis de la mortalidad y tiempo de hospitalización

Tal como puede apreciarse en la Figura 4, se presentó un total de 5 casos de muerte neonatal durante o posterior a la realización de la Hipotermia Terapéutica, representando un 25% del total de la muestra estudiada. Además, se conoce por lo mencionado en la Tabla 6 que los pacientes que llegaron a muerte neonatal, ésta se dio en una media de 34,8 días \pm 65,62. Se puede observar, adicionalmente, que el tiempo de hospitalización de los pacientes sobrevivientes tratados con HT tuvo una media de 21,15 días \pm 10,80.

Figura 4

Frecuencias relativas de Mortalidad Neonatal en Pacientes tratados con HT



Fuente: Autor

Tabla 6

Medidas de Tendencia Central y Dispersión del Tiempo de Muerte y de Hospitalización

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Tiempo Hospitalización (d)	13	10	46	21,15	10,80
Tiempo de muerte (d)	5	1	152	34,80	65,62

Fuente: Autor

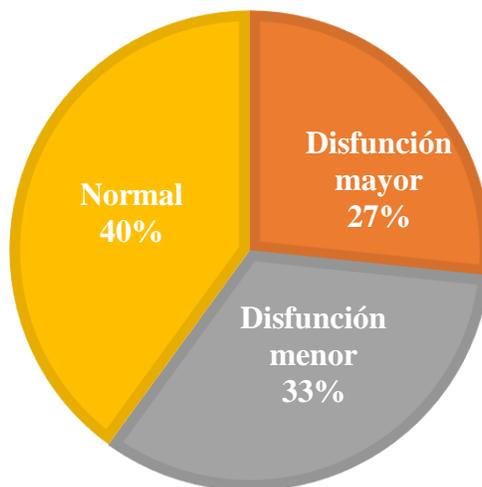
4.4. Análisis de compromiso neurológico

Tabla 7

Evolución neurológica de los pacientes tratados con Hipotermia Terapéutica

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Score Thompson Final de HT	10,25 ± 2,89	4 – 14
Evaluación Neurológica al alta		
Disfunción Mayor	4 (26,6%)	
Disfunción Menor	5 (33,3%)	
Normal	6 (40,1%)	

Fuente: Autor

Figura 5*Evaluación Neurológica al Alta*

Fuente: Autor

Se pudo encontrar una variación en el Score de Thompson al final de la Hipotermia Terapéutica con respecto a la inicial; la primera tenía un promedio de $12,4 \pm 2,72$; y al final de $10,25 \pm 2,89$. Además, con respecto a la evaluación clínica neurológica al alta, se encontró clínica normal en el 40% de los sobrevivientes, disfunción mayor en el 27% y menor en el 33%, tal como se puede observar en la Tabla 7 y en la Figura 5.

Como se puede apreciar en la Tabla 8, el 55% de los pacientes presentó crisis convulsivas clínicas, las cuales fueron tónicas en 3 casos, sutiles en 1 paciente, sutiles y mioclónicas en 1 paciente, tónicas y sutiles en 1 paciente, y clónicas focales en 2 pacientes. Se observa además que se encontraron crisis eléctricas en 63,2% de pacientes. Existe una variación de los estadios basados en los patrones de EEG tomados a los pacientes como puede ser observado tanto en la Tabla 8 como en la Figura 6.

Tabla 8

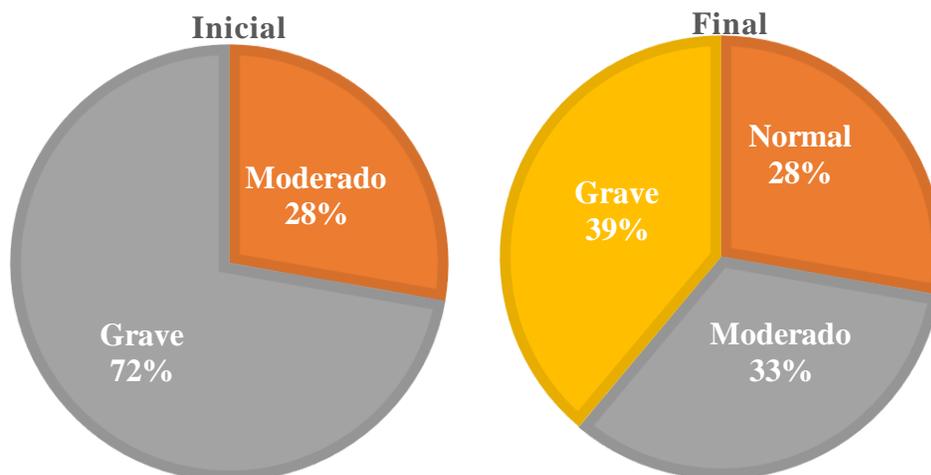
Patrones Electroencefalográficos, crisis clínicas y eléctricas, y uso de anticonvulsivantes

Variable	Media o Frecuencia
Convulsiones	11 (55%)
Uso de Anticonvulsivantes	14 (70%)
Fenobarbital	12 (60%)
Fenobarbital + Fenitoína	2 (10%)
Tipo de EEG	
EEG	11 (55%)
aEEG	9 (45%)
Crisis eléctricas	12 (63,2%)
Patrón inicial de EEG	
Moderado	5 (27,8%)
Grave	13 (72,2%)
Patrón final de EEG	
Normal	5 (27,8%)
Moderado	6 (33,3%)
Grave	7 (38,9%)

Fuente: Autor

Figura 6

Clasificación de Patrones de Electroencefalograma inicial y final



Fuente: Autor

Tabla 9*Patrones Ecográficos Cerebrales y variación de los Índices de Resistencia*

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Patrón Ecográfico		
IR de ACA Inicial	0,58 ± 0,11	0,43 – 0,86
IR de ACA Final	0,62 ± 0,12	0,45 – 0,84

Fuente: Autor

Posteriormente, se analizó si existe diferencia significativa entre las variaciones de la clínica neurológica, establecida por los valores de la escala de Thompson, y las variaciones de los Índices de Resistencia de arterias cerebrales anteriores; tanto antes y después de la intervención con Hipotermia terapéutica; para ello, primero se evaluó la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk, tal como se aprecia en la Tabla 10, y la evaluación de la diferencia de dos mediciones en un mismo grupo con la prueba t para grupos pareados como se puede observar en la Tabla 11.

Tabla 10*Prueba de Shapiro-Wilk para la evaluación de normalidad de las variables*

Variable	Significancia (p)
Score Thompson Inicial	0,356
Score Thompson Final	0,129
IR de ACA Inicial	0,243
IR de ACA Final	0,378

Fuente: Autor

Debido a que las variables obtuvieron una significancia $p > 0,05$; se aceptó la normalidad de los 4 grupos evaluados.

Tabla 11

Prueba t para grupos pareados para evaluar la diferencia de medias

Variable	Significancia (p)
Score Thompson Inicial - Final	0,013
IR de ACA Inicial - Final	0,075

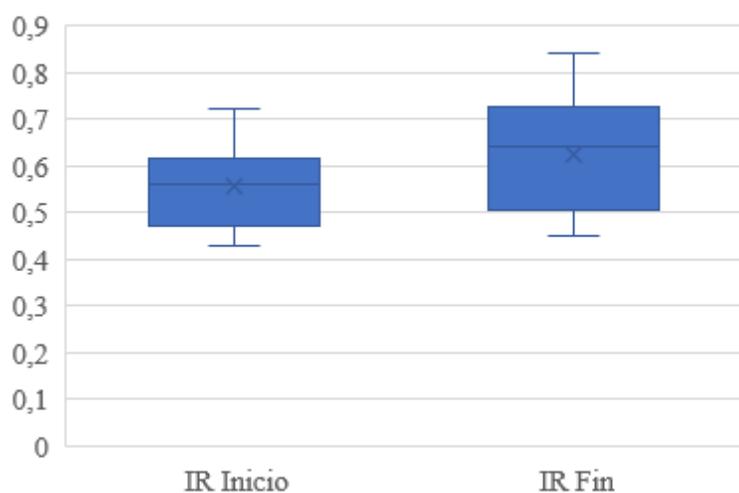
Fuente: Autor

Se obtuvo un valor de $p < 0,05$ en la prueba de t para grupos pareados, lo que indica que existe diferencia significativa entre el estado inicial y posterior a la Hipotermia Terapéutica tanto del score de Thompson como el de los Índices de Resistencia de Arterias cerebrales anteriores.

Puede observarse también las variaciones de las medias y rangos en las Figuras 7 y 8.

Figura 7

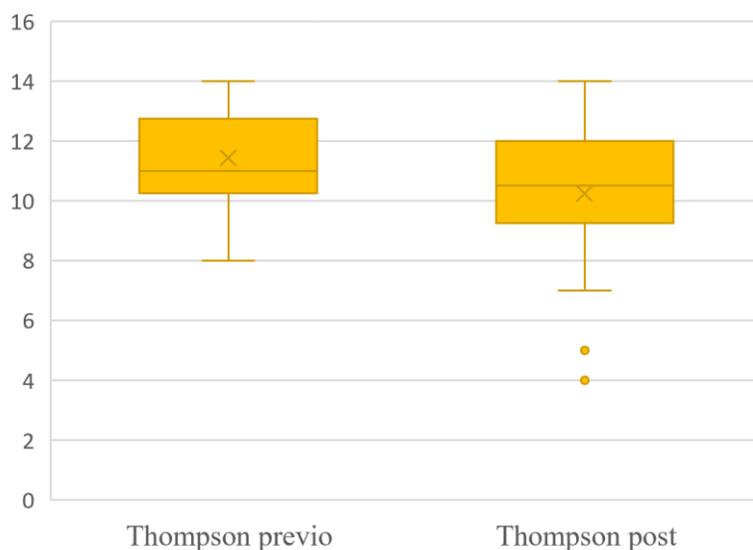
Diagrama de Cajas de Variación de Índice de Resistencia de Arterias Cerebrales Anteriores



Fuente: Autor

Figura 8

Diagrama de Cajas de Variación de Score de Thompson



Fuente: Autor

4.5. Compromiso Cardiovascular

Tabla 10

Afectación de la Función Cardiovascular

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Bradicardia	6 (33,3%)	
Menor frecuencia cardíaca (lpm)	86,22 ± 13,74	70 – 122
Hipotensión	13 (72,2%)	
Mínimo de Presión Arterial Media	34,18 ± 7,35	23 – 46
Uso de Vasopresores	15 (83,33%)	
Dobutamina	4 (22,2%)	
Dopamina	1 (5,6%)	
Dobutamina + Dopamina	6 (33,3%)	
Dobutamina + Dopamina + Adrenalina	4 (22,2%)	
Tiempo de uso de vasopresores	5,53 ± 2,64	1 – 11

Fuente: Autor

Con respecto a la función cardiovascular, detallada en la Tabla 10, pudimos encontrar que se presentó Bradicardia en 6 casos, un 33,3%, la menor frecuencia cardíaca encontrada fue en promedio $86,22 \text{ lpm} \pm 13,74$. Además, se encontró hipotensión en el 72,2% de los pacientes, el promedio de la Presión Arterial media encontrado fue $34,18 \pm 7,35$. Los vasopresores que se utilizaron fueron Dobutamina, Dopamina y Adrenalina, la frecuencia de sus usos se puede observar también en la Tabla 10. El tiempo medio de uso de vasopresores fue de $5,53 \text{ días} \pm 2,64$.

4.6. Compromiso Hematológico y de la Coagulación

Tanto la Trombocitopenia como el CID (TP incrementado o Fibrinógeno disminuido) resultaron las complicaciones más frecuentes en este ámbito. Ambas obtuvieron el 61,1%. Los demás eventos, como la Anemia y la Leucopenia se encontraron bastante por detrás en orden de frecuencias, como puede evaluarse en la Tabla 11.

Tabla 11

Compromiso Hematológico y de la Coagulación

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Anemia	6 (35,3%)	
Leucopenia	1 (5,9%)	
Valor Leucocitos menor ($\times 10^3$)	$11,53 \pm 6,68$	3,49 – 24,40
Trombocitopenia	11 (61,1%)	
Recuento Plaquetario menor ($\times 10^3$)	$124,47 \pm 71,85$	20 - 252
TP incrementado / CID	11 (61,1%)	

Fuente: Autor

4.7. Compromiso renal y metabólico

No se encontraron casos de falla renal (Creatinina $\geq 1,7$ mg/dl), sin embargo, se encontró como principal complicación de este rubro a la Hiperkalemia, seguida de la Hiponatremia. La Hipoglicemia e Hipokalemia fueron relativamente frecuentes, pero considerablemente menos que las anteriores. Los valores son detallados en la Tabla 12.

Tabla 12

Afectación renal y metabólica

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Falla Renal	0 (0%)	
Valor máximo de Creatinina (mg/dl)	0,88 \pm 0,28	0,5 – 1,57
Hiperkalemia	16 (88,9%)	
Valor máximo de Potasio (mmol/l)	6,56 \pm 0,96	4,3 – 8,4
Hipokalemia	7 (38,9%)	
Valor mínimo de Potasio (mmol/l)	3,66 \pm 0,45	3,2 – 4,5
Hiponatremia	14 (77,8%)	
Valor mínimo de Sodio (mmol/l)	125,71 \pm 5,64	116 – 138
Hipocalcemia	5 (27,8%)	
Valor mínimo de Calcio (mmol/l)	1,04 \pm 0,14	0,75 – 1,35
Hipoglicemia	7 (38,9%)	
Valor mínimo de glucosa (mg/dl)	53,29 \pm 25,08	13 – 94
Persistencia de acidosis	4 (23,5%)	
Lactato inicial (mmol/l)	11,02 \pm 4,71	2,1 – 18

Fuente: Autor

4.8. Compromiso de los demás sistemas

Las frecuencias se encuentran detalladas en la Tabla 13.

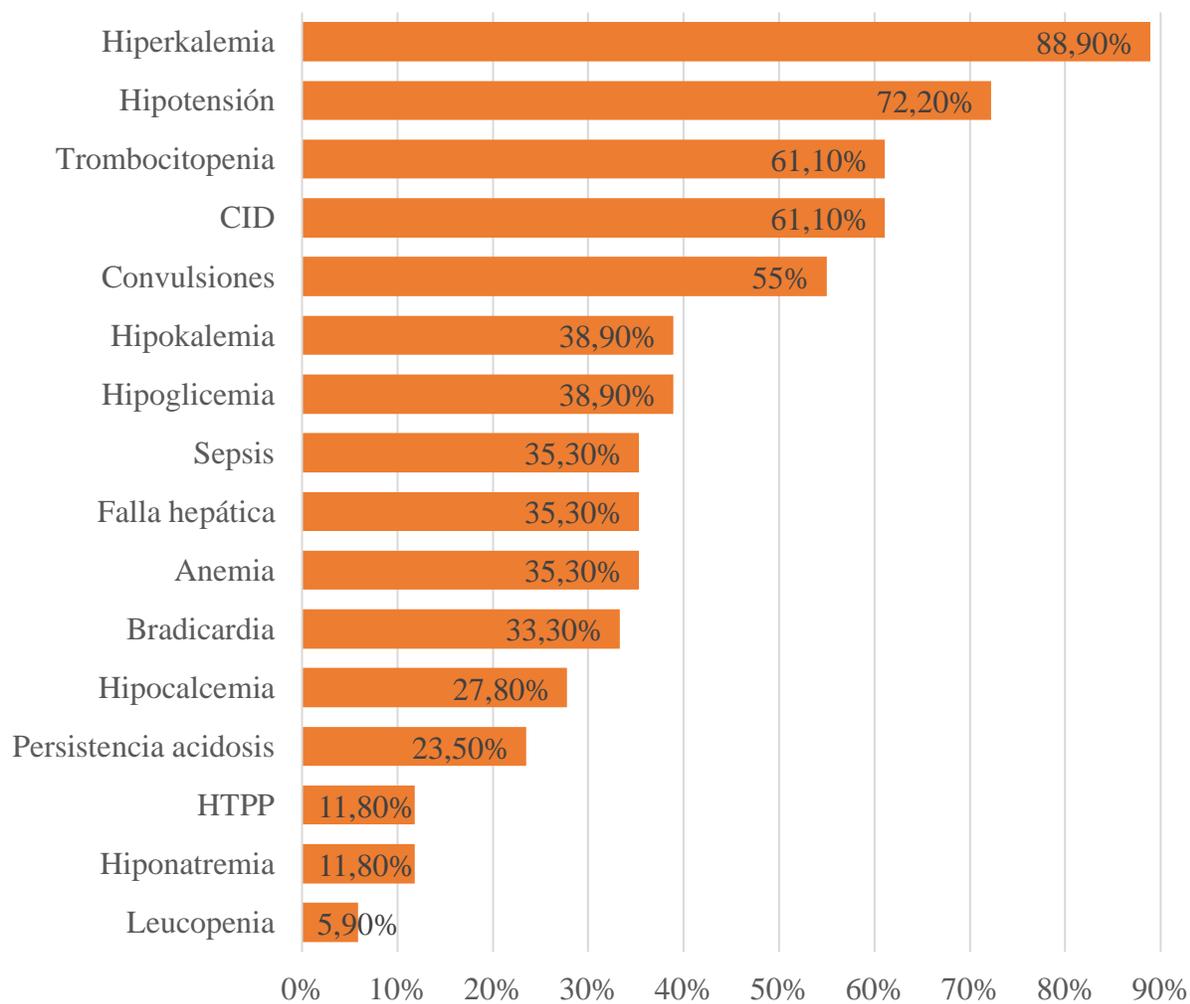
Tabla 13*Compromiso respiratorio, hepático e infeccioso*

Variable	Media o Frecuencia	Rango
Hipertensión Pulmonar Persistente	2 (11,8%)	
Uso de Ventilación Mecánica	15 (75%)	
Días en Ventilación Mecánica	14,80 ± 31,53	1 – 128
Falla Hepática	6 (35,3%)	
Sepsis/Infecciones	6 (35,3%)	
Uso de Antibióticos	13 (65%)	
Días con antibioticoterapia	5,54 ± 3,93	1 – 17

Fuente: Autor

Se puede observar que la ventilación mecánica se utilizó en el 75% de los pacientes, sin embargo, solo el 11,8% del total presentó Hipertensión Pulmonar Persistente en ecocardiograma. Además, se puede observar la que se usó antibioticoterapia en el 65% de pacientes a pesar de que solo el 11,1% tuvo hemocultivos positivos.

En suma, la complicación más frecuente encontrada fue la Hiperkalemia con un 89,9%, seguida de Hipotensión, un 72,2%; luego la Trombocitopenia y CID/TP incrementado con un 61,1% ambas; y convulsiones en 55%. Los demás eventos adversos tenían porcentajes menores al 50%. La leucopenia, la Hipertensión pulmonar persistente y la hiponatremia fueron las menos frecuentes; los valores pueden ser analizados en el gráfico de la Figura 6.

Figura 6*Recopilación de Complicaciones más Frecuentes*

Fuente: Autor

V. Discusión de Resultados

En la mayor parte de los estudios anteriormente mencionados, la mortalidad encontrada para los pacientes que recibieron HT fue entre 18-20% (Eicher et al., 2005; Herrera et al., 2018), lo cual no difiere mucho de los resultados obtenidos en el presente estudio por lo que se sigue la misma tendencia. Acerca del tiempo de estancia hospitalaria, el trabajo de Simbruner et al. (2010) obtiene resultados bastante semejantes, 18,4 de promedio que también se asemeja al presente.

En el análisis del compromiso neurológico, se pudo encontrar resultados similares con respecto al desarrollo de disfunción neurológica mayor, como el de Azzopardi et al. (2009) que se encontró en aproximadamente 27% de los casos; similar al hallado por nuestro estudio que fue de 25%. Adicionalmente, la frecuencia de convulsiones clínicas sí difieren con el estudio de Simbruner et al. (2010) que corresponde un 27,4%; pero no así con el de crisis eléctricas que se asemejan mucho al obtenido por el presente trabajo, un 46,8% se obtuvo en el anteriormente mencionado. Incluso, también se asemeja a la proporción de pacientes que recibieron anticonvulsivantes, un 62,9%. Es importante recalcar que el presente estudio solo ha considerado la evaluación neurológica durante la hospitalización y para obtener valores más significativos de la capacidad de neuroprotección de la Hipotermia Terapéutica en nuestro medio es necesario un seguimiento a largo plazo; para ello se requiere que una muestra considerable tenga controles por lo menos hasta los 2 años de vida, lo que aún no es posible debido al reciente inicio de instauración de esta intervención en setiembre de 2017, solo un par de pacientes han cumplido esta edad. Una limitación del estudio fue la dificultad para acceder a las imágenes de Resonancia Magnética, en la mayoría de los casos solo se encontraba registrado el informe; pero sin la imagen detallada, fue difícil incluirlas en el estudio.

Al evaluar los patrones encontrados en el encefalograma, se obtuvo resultados similares en las publicaciones de Herrera et al. (2018) y de Gunn et al. (1998), encontrándose alteración de los patrones en aproximadamente un 20-30%. Se debe tomar en cuenta en este análisis que en nuestro estudio no todos los pacientes tuvieron el mismo tipo de EEG realizado, al 45% de los pacientes se le realizó electroencefalograma de amplitud integrada y al resto la convencional.

Con respecto a los resultados obtenidos en el compromiso cardiovascular, la hipotensión representa la complicación más representativa, incluso la que requiere uso de vasopresores. La hipotensión como una complicación de aproximadamente 70% de los casos difiere de estudios como el de Simbruner et al. (2010), Eicher et al. (2005) dónde obtienen valores menores, cercanos al 50% de la muestra. Sin embargo, en estudios como el de Azzopardi et al. (2009) los resultados concuerdan con el nuestro, al encontrarse en el 77% de los casos. Para la media de tiempo de uso de fármacos vasopresores, nuestros resultados fueron consistentes con la mayoría de los estudios, como el realizado por Eicher et al. (2005) que también presentó una media de 5 días. En el presente análisis no se pudo obtener los datos de los electrocardiogramas realizados a los pacientes, tan solo de los ecocardiogramas; por lo que no fue posible analizar la frecuencia de arritmias presentes, ni tampoco las posibles consecuencias de los trastornos del potasio encontrados. En el presente estudio, la bradicardia, aunque no fue uno de los eventos adversos más frecuentes, sí estuvo presente en el 33% de los casos; esta es considerada una complicación asociada directamente a la Hipotermia Terapéutica en la mayoría de ensayos clínicos y la frecuencia es bastante similar a la encontrada en este trabajo (Eicher et al., 2005).

Los resultados obtenidos con respecto al compromiso renal y metabólico se asemejan a los encontrados en la publicación de Shankaran et al. (2005) encontrando valores similares con respecto a la hipocalcemia, que obtiene un 28% de casos. Además, se asemeja al estudio de

Eicher et al. (2005) con respecto a la falla renal, obteniéndose un 6%. Se asemeja al estudio de Zhou et al. (2010) en el valor obtenido para la hiponatremia que también representa un 12%. Sin embargo, difiere de otros estudios en los valores de hiperkalemia e hipoglicemia.

Acerca de los trastornos de la coagulación y hematológicos; se asemeja al trabajo de Azzopardi et al. (2009) que mostró un 58% de pacientes con trombocitopenia, cercano a los valores de este trabajo, también muestra valores relativamente frecuentes de tiempo de coagulación prolongado en un 41%; el trabajo de Jacobs et al. (2011) mostró valores similares. En trabajos como el de Gunn et al. (1998) encontró una marcada diferencia con respecto a la trombocitopenia, la cual solo representó un 20%, al igual que el estudio de Simbruner et al. (2010).

En la afectación a otros sistemas como el respiratorio, la presencia de Hipertensión pulmonar persistente fue igual a la relatada en el trabajo de Azzopardi et al. (2009) que fue del 10%, y el de Simbruner et al. (2010) que fue del 6,5%. El trabajo de Shankaran et al. (2005) difiere obteniendo un 25%. La presencia de infecciones sistémicas no resultó similar también en los trabajos realizados mencionados, con un aproximado de 5-6%, comparado con el 35,3% del presente estudio. El uso de antibióticos se presenta en más pacientes ya que en varios casos se inició esta terapia y se retiró o modificó al obtenerse los resultados de hemocultivos.

Al evaluar las complicaciones estudiadas en conjunto, en la mayoría de los estudios muestran a la trombocitopenia, y la hipotensión persistente; los demás efectos adversos tienen orden de frecuencia variables en las distintas publicaciones, pero en muchas de ellas también se menciona a la bradicardia como significativa (Eicher et al., 2005).

VI. Conclusiones

Los casos de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica que ingresaron a Hipotermia Terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal fueron 65% moderados y el resto, severos. La mortalidad de los pacientes tratados fue de un 30% y los sobrevivientes tuvieron un promedio de 21 días de hospitalización. Un 40% de pacientes fueron dados de alta sin clínica neurológica aparente, un 33% de los casos con alguna disfunción menor y un 27% con disfunción mayor.

El estadiaje de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica utilizando la escala de Thompson presentó una disminución significativa posterior a la aplicación de la Hipotermia Terapéutica. Al igual que los Índices de Resistencia de arterias cerebrales anteriores en las ecografías cerebrales comparando el inicio con el final de la intervención.

Las convulsiones y crisis eléctricas fueron una de las complicaciones más frecuentes y se utilizaron anticonvulsivantes en el 70% de los pacientes.

En la función cardiovascular, la hipotensión que requiere uso de vasopresores fue la más destacable, la bradicardia fue la otra complicación encontrada en un 33%.

Con respecto al compromiso hematológico o de coagulación tanto la trombocitopenia como el CID fueron las complicaciones más importantes con un 61,1% ambas, la anemia quedó en un segundo lugar con 35.3%.

Considerando la afectación a nivel renal y metabólico; la hiperkalemia se encontró en el 88,9% de los casos, seguido de la hiponatremia 77,8%. No se encontró falla renal (niveles alto de Creatinina).

Analizando los demás sistemas afectados, fue utilizada la ventilación mecánica en 75% de los pacientes, y se encontraron cultivos positivos en el 35,3% de los pacientes. Falla hepática se encontró en la misma proporción que las Infecciones.

Finalmente, los eventos adversos más destacables en general fueron la hiperkalemia, la hipotensión arterial que requiere uso de vasopresores coagulopatías como la trombocitopenia, TP incrementado o CID, y las crisis convulsivas eléctricas o clínicas.

VII. Recomendaciones

Al igual que las organizaciones reconocidas internacionalmente como la AAP y la AHA, se recomienda fuertemente la estandarización del uso de la Hipotermia Terapéutica en recién nacidos a término con Asfixia neonatal en los Hospitales nivel III o, en su defecto, aquellos establecimientos que cuentan con UCI Neonatal, a nivel nacional debido a su comprobada eficacia, pudiendo ser incluso llevada a cabo con medios de baja tecnología, los cuales suponen menores costos y resultados igual de eficaces en comparación con los de alta tecnología.

El presente estudio pretende ser usado de base para posteriores investigaciones donde puedan ser analizados no solo la sobrevivencia a largo plazo si no también la presencia de secuelas neurológicas o las complicaciones que se puedan presentar en la población peruana.

Tal como ha sido realizado en otros países en vías de desarrollo, es necesario que se realice también en nuestro medio estudios que registren las posibles complicaciones y beneficios en nuestra población de la aplicación de la Hipotermia Terapéutica con el uso de dispositivos de baja tecnología, el cual representaría un escenario más asequible a nuestra realidad.

En la actualidad, existen tratamientos en investigación tanto como coadyuvante o como reemplazo de la Hipotermia Terapéutica que podrían ser también estudiados en nuestro medio como el uso de Eritropoyetina, Properdina; utilización de Xenón, etc.

VIII. Referencias

- Akula, V. P., Joe, P., Thusu, K., Davis, A. S., Tamareisis, J. S., Kim, S., Shimotake, T. K., Butler, S., Honold, J., Kuzniewicz, M., DeSandre, G., Bennett, M., Gould, J., Wallenstein, M. B., Van Meurs, K. (2015). A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, 166(4), 856-61. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.061>.
- Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Marlow, N., Porter, E., Thoresen, M., Whitelaw, A., Brocklehurst, P. (2009). Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 361, 1349-1358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900854>
- Azzopardi, D. V., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., Goodwin, J., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Linsell, L. (2014). Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 371, 140-149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315788>.
- Bharadwaj, S. K., Bhat, B. V. (2012). Therapeutic Hypothermia Using Gel Packs for Term Neonates with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy in Resource-limited Settings: a Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 58(5), 382-388. <https://doi.org/10.1093/tropej/fms005>.
- Blackmon, L. R., Stark, A. R. (2006). Hypothermia: A Neuroprotective Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*, 942-946. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2950>
- DGE (Dirección General de Epidemiología). (2017). Vigilancia epidemiológica de la Mortalidad fetal y neonatal nacional en el Perú año 2016. 25(31), 678-683. <https://bit.ly/2x5cj8z>

- Drury, P. P., Gunn, E. R., Bennet, L., Gunn, A. J. (2014). Mechanisms of Hypothermic Neuroprotection. *Clinical Perinatology*, 41(1), 161-175.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.005>.
- Eicher, D. J., Wagner, C. L., KAtikaneni, L. P., Hulsey, T. C., Bass, W. T., Kaufman, D. A., Horgan, M. J., Languani, S., Bhatia, J. J., Givelichian, L. M., Sankaran, K., Yager, J. Y. (2005). Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatric Neurology*, 32(1), 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.015>
- Faix, R. G., Das, A. (2019). Preemie Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *ClinicalTrials US National Library of Medicine*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01793129>.
- Fernandez, S. J., Satragno, D., López, E., Goldsmit, G., Rubio, C., Colantonio, G., Robledo, V., Berazategui, J. P., Valera, M., Balanian, N., Mazzuchelli, T., Ahumada, L. (2017). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 115(3), s38-s52.
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s38>.
- Glass, H. C. (2018). Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneap Minn)*(24), 57-71. 10.1212/CON.000000000000055
- Gluckman, P. D., Wyatt, J. S., Azzopardi, D., Ballard, R., Edwards, A. D., Ferriero, D. M., Polin, R. A., Robertson, C. M., Thoresen, M., Whitelaw, A., Gunn, A. J. (2005). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*, 365, 663-670. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17946-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17946-X).
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. (2015). *Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido*. Ministerio de Sanidad, Servicios

Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

<https://bit.ly/3amqYdU>

Guillet, R., Edwards, A. D., Thoresen, M., Ferriero, D. M., Gluckman, P. D., Whitelaw, A.,

Gunn, A. J. (2012). Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatric Research*, 71(2), 205-209.

<https://doi.org/10.1038/pr.2011.30>.

Gunn, A. J., Laptook, A. R., Robertson, N. J., Barks, J. D., Thoresen, M., Wassnik, G., Bennet,

L. (2017). Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice.

Pediatric Research, 81(1-2), 202-209. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.198>.

Herrera, T. I., Edwards, L., Malcolm, W. F., Smith, P. B., Fisher, K. A., Pizoli, C., Gustafson, K.

E., Goldstein, R. F., Cotten, C. M., Goldberg, R. N., & Bidegain, M. (2018). Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early human development*, 125, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003>

<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003>

Hope, P. L., Gould, S. J., Howard, S., Hamilton, P. A., Costello, A. M., & Reynolds, E. O.

(1988). Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 30(4), 457.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1988.tb04773.x>.

INMP (Instituto Nacional Materno Perinatal). (2018). Análisis de Situación de Salud

Hospitalaria del Instituto Nacional Materno Perinatal - 2018. <https://bit.ly/3coskX8>

Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., Davis, P. G. (2013).

Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Review*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>

- Jacobs, S. E., Morley, C. J., Inder, T. E., Stewart, M. J., Smith, K. R., McNamara, P. J., Wright, I. M. R., Kirpalani, H. M., Darlow, B. A., Doyle, L. W. (2011). Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 165(8), 692-700. [10.1001/archpediatrics.2011.43](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.43).
- Kurinczuk, J., White-Koning, M., Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86(6), 329-38. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010>.
- Laptook, A. R., Shankaran, S., Tyson, J. E., Munoz, B., Bell, E. F., Goldberg, R. N., Parikh, N. A., Ambalavanan, N., Pedroza, C., Pappas, A., Das, A., Chaudhary, A. S., Ehrenkranz, R. A., Hensman, A. M., Van Meurs, K. P., Chalak, L. F., Khan, A. M., Hamrick, S. E. G., Sokol, G. M., ... Higgins, R. D. (2017). Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association JAMA*, 318(16), 1550-1560. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14972>.
- Lemus-Varela, M., Sola, A., Golombek, S., Baquero, H., Dávila-Aliaga, C. R., Fariña, D., Lima-Rogel, M. V., Villamayor, R. M., Neira, F., Oviedo-Barrantes, A. N., García-Alix, A. (2016). Recomendaciones Terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *NeoReviews*, 17(9), e554-e567. <https://doi.org/10.1542/neo.17-9-e554>.
- Locatelli, A., Incerti, M., Paterlini, G., Doria, V., Consonni, S., Provero, C., Ghidini, A. (2010). Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. *American Journal of Perinatology*, 27(8), 649-654. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249761>.

- Medina, P., Dávila, C. R., Mendoza, E. (2017). Hipotermia Terapéutica en el tratamiento de Encefalopatía Hipóxico Isquémica en el Instituto Materno Perinatal. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 6(2), 60-63. <https://doi.org/10.33421/inmp.2017100>.
- Robertson, N., Hagmann, C., Acolet, D., Allen, E., Nyombi, N., Elbourne, D., Cowan, F. (2011). Pilot randomized trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18-22 month follow-up for neonatal encephalopathy in a low resource hospital setting in Uganda. *Trials*, 12(138). <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-138>.
- Rossouw, G., Irlam, J., Horn, A. R. (2014). Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*, 104(12), 1217-1228. <https://doi.org/10.1111/apa.12830>.
- Russell, J., Tachtsidis, I. (2020). Developing a Model to Simulate the Effect of Hypothermia on Cerebral Blood Flow and Metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 299-306. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34461-0_38.
- Sarnat, H. B., Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 33(10), 696. <https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012>.
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Enhrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., Fanaroff, A. A., Poole, W. K., Wright, L. L., Higgins, R. D., Finer, N. N., Carlo, W. A., Duara, S., Oh, W., Cotten, M., Stevenson, D. K., Stoll, B. J., Lemons, J. A., Guillet, R., Jobe, A. H. (2005). Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1574-1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMcps050929>.

- Shankaran, S., McDonald, S. A., Laptook, A. R. (2015). Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Pediatrics*, 167(5), 987-993. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.013>.
- Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Mueche R, Obladen M, Schmitz T, Muench G, Flemmer A, Knuepfer M, Hanssler L, Schaible T, Teig N, Pohlandt F, Schloesser R, Heckmann M, Ahrens P, Kirchner L, Francois A, Cooper PA, Debillon T, ... Greisen G. (2010). Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 126(4), e771-e778. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2441>
- Szakmar, E., Kovacs, K., Meder, U., Nagy, A., Szell, A., Bundzsity, B., Somogyvari, Z., Szabo, A., Szabo, M, Jermendy, A. (2017). Feasibility and Safety of Controlled Active Hypothermia Treatment During Transport in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Critical Care Medicine*, 18(12), 1159. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001339>.
- Tagin, M. A., Woolcott, C. G., Vincer, M. J., Whyte, R. K., Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 166(6), 558-566. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.1772>
- Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD y Malan AF. (1997). The value of the Hypoxic Ischaemic Encephalopathy Score in Predicting Neurodevelopmental Outcome. *Acta Paediatrica*. 86,757–761. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08581.x>

- Torres, A. R., Naranjo, J. D., Salvador, C., Mora, M., Papazian, O. (2019). Factores predominantes de encefalopatía neonatal: hipoxia e isquemia un problema global. *Medicina (Buenos Aires)*, 79(3), 15-19. <https://bit.ly/2VBISWY>
- Verma, S., Bailey, S. M., Mally, P. V., Wachtel, E. V. (2018). Subcutaneous Fat Necrosis and Hypercalcemia After Therapeutic Hypothermia in Patients With Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Case Series. *Cureus*, 10(7), 33074. <https://doi.org/10.7759/cureus.3074>.
- Wachtel, E. V., Verma, S., Mally, P. V. (2019). Update on the current management of newborns with neonatal encephalopathy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 1-26. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.07.001>.
- Wassink, G., Gunn, E. R., Drury, P. P., Bennet, L., Gunn, A. J. (2014). The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Frontiers in Neuroscience*, 8(40), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00040>.
- Wyckoff, M. H., Aziz, K., Escobedo, M. B., Kapadia, V. S., Kattwinkel, J., Perlman, J. M., Simon, W. M., Weiner, G. M., Zaichkin, J. G. (2015). 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*(132), S543-S560. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000252>.
- Zhou, W. H., Cheng, G. Q., Shao, X. M., Liu, X. Z., Shan, R. B., Zhuang, D. Y., Zhou, C. L., Du, L. Z., Cao, Y., Yang, Q., Wang, L. S., & China Study Group (2010). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *The Journal of pediatrics*, 157(3), 367–372.e3723. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.030>

IX. ANEXOS

Anexo 1: Ficha de Recolección de Datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HC: Fecha de Nacimiento: Sexo:
 Edad materna: Tipo de Parto:
 Evento Centinela:
 Edad gestacional al nacer: Peso al Nacer: Perímetro Cefálico:
 APGAR: 1': 5': 10': Tiempo Hospitalización:

	Antes HT	Durante HT	Después HT
Tiempo de vida			
Estadio EHI			
Sarnat inicial			
Thompson			
Disturbios electrolíticos			
Hipokalemia			
Hipocalcemia			
Hipoglicemia			
Acidosis Metabólica (pH)			
Déficit de Base			
Lactato			
Alteración de EEG			
Convulsiones			
Crisis clínicas			
Uso de Anticonvulsivantes			
Resultado Ecográficos			
Valor de IR			
Muerte neonatal (tiempo)			
Función Cardíaca			
Bradicardia			
Hipotensión			

	Antes HT	Durante HT	Después HT
Días con Vasopresores			
Función Renal			
Creatinina			
Coagulopatías			
Plaquetopenia			
CID: (TP > 17 o FBN <100)			
Leucopenia			
Anemia			
Infecciones			
Cultivo Positivo			
Días de uso de antibióticos			
Función Respiratoria			
Soporte Ventilatorio			
Hipertensión pulmonar persistente			
Función Hepática			
TGO			
TGP			

Anexo 2: Resolución de Aprobación del Protocolo por la Oficina de Investigación del INMP



PERÚ Ministerio de Salud



Instituto Nacional Materno Perinatal

"Año de la Universalización de la Salud"

H.T. 20-2853-1

Lima, 28 de febrero del 2020

CARTA Nº022-2020-DG-Nº 006-OEAIDE/INMP

Señor:

KENJI JESUS HIRAKAWA YAMADA
Investigador Principal
Universidad Nacional Federico Villarreal
Presente.-

Asunto: Aprobación de Proyecto de Investigación
Observacional, descriptivo y retrospectivo

De nuestra consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente, y a la vez manifestarle que el proyecto de investigación titulado: "EFECTOS DURANTE HOSPITALIZACIÓN DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN RECIÉN NACIDOS CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA EN EL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL", cuyo tipo de estudio es Observacional, descriptivo y retrospectivo; ha sido aprobado por el Comité de Evaluación Metodológica y Estadística en la Investigación y el Comité de Ética en Investigación de nuestra institución, cuya vigencia es hasta el 24 de FEBRERO del 2021.

En consecuencia, por tener características de ser autofinanciado, se autoriza la ejecución del mencionado proyecto, quedando bajo responsabilidad del investigador principal.

Sin otro particular, es propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi consideración y estima.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
 Instituto Nacional Materno Perinatal

M.C. Enrique Quevada Ríos
 M.P. DIRECTOR DE INSTITUTO



C. CARRANZA

Mejico

DEOG
 DEN

• DEEMSC
 • OEAIDE

• UFI
 • Archivo

Jr. Santa Rosa Nº941
 Cercado de Lima. Lima 1, Perú
 (511) 328 0998
 www.inmp.gob.pe

EL PERÚ PRIMERO



F-08

COMITÉ DE EVALUACIÓN METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN**INFORME N° 006-2020-CEMI/INMP**

N° DE EXPEDIENTE 20-2853-1 FECHA 19/02/2020

1. Título del Protocolo "Efectos durante hospitalización de la hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica en el Instituto Nacional Materno Perinatal".

2. Autor (es) KENJI JESÚS HIRAKAWA YAMADA

Resumen de Evaluación. Poner visto bueno en los espacios dando su conformidad

ITEM	Adecuado	Observación
Título de investigación	✓	
Descripción del Problema.	✓	
Formulación del Problema.	✓	
Justificación.	✓	
Antecedentes de la investigación.	✓	
Bases teóricas.	✓	
Definiciones conceptuales.	✓	
Objetivos.	✓	
Hipótesis.	✓	
Tipo de Estudio.	✓	
Diseño Muestral	✓	
Definición y Operacionalización de variables.	✓	
Técnicas e Instrumentos de recolección de datos.	✓	
Plan de Recolección de datos.	✓	
Plan de procesamiento y Análisis de datos.	✓	
Presupuesto.	✓	
Cronograma de Actividades.	✓	
Referencias bibliográficas	✓	
Anexos	✓	

APROBACION: SI (✓) NO ()

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y
Docencia Especializada

PRESIDENTE
Comité de Evaluación Metodológica y
Estadística de La Investigación

Presidente del comité
Metodológico

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y
Docencia Especializada

SECRETARIO
Comité de Evaluación Metodológica y
Estadística de La Investigación

Evaluador
Metodológico



Instituto Nacional Materno Perinatal

F-09

Comité de Ética

Institutional Review Board (IRB)/ Independent Ethics Committee (IEC) N° IRB 5267
Federal Wide Assurance (FWA) for the Protection of Human Subjects for international Institutions N° FWA 9725.

INFORME N° 005-2020-CIEI/INMP

Exp. N° 20-2853-1

Título del Proyecto	"Efectos durante hospitalización de la hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica en el Instituto Nacional Materno Perinatal".
Investigador Principal	KENJI JESÚS HIRAKAWA YAMADA Universidad Nacional Federico Villarreal
Financiamiento	Propio.
Tipo de Estudio	Observacional, descriptivo, retrospectivo.
Apreciación	Determinar la frecuencia de la mortalidad, los eventos adversos y clínica neurológica al alta de la Hipotermia Terapéutica en recién nacidos con asfixia neonatal atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal.
Calificación	Aprobado. Tendrá vigencia hasta el 24 de febrero del 2021. Los trámites para una nueva renovación de aprobación deberán iniciarse por lo menos 30 días antes de su vencimiento.

Lima, 25 de febrero del 2020

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y
Docencia Especializada

PRESIDENTE
de Ética en Investigación

Presidente del CIEI

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y
Docencia Especializada

SECRETARIO
Comité de Ética en Investigación

Secretario del CIEI

MATERNO PERINATAL