



UNAP



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

TRABAJO ACADÉMICO

**HIPOCAPNIA EN LOS RECIÉN NACIDOS CON ENFERMEDAD HIPÓXICO
ISQUÉMICA COMO FACTOR DE MORBIMORTALIDAD NEUROLÓGICA EN
LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
DEL HOSPITAL IQUITOS "CESAR GARAYAR GARCÍA"**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN MEDICINA HUMANA VÍA RESIDENTADO
MÉDICO CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA

PRESENTADO POR:

JEFF DANIEL LANDAURO PANAY

ASESOR:

M.C. EDWIN VILLACORTA VIGO, Dr.

IQUITOS, PERÚ

2020



UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"Rafael Donayre Rojas"
UNIDAD DE POS GRADO



ACTA DE TRABAJO ACADÉMICO N° 003-UPG-FMH-UNAP-2020

En la ciudad de Iquitos, en el Salón de grados de la Facultad de Medicina Humana, a los 14 días del mes de Febrero del año 2020; a horas 15:00, se dio inicio a la Ejecución del Trabajo Académico Titulado: "HIPOCAPNIA EN LOS RECIEN NACIDOS CON ENFERMEDAD HIPOXICO ISQUÉMICA COMO FACTOR DE MORBIMORTALIDAD NEUROLOGICA EN LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL IQUITOS "CESAR GARAY GARCIA", con Resolución Decanal N° 332-2019-FMH-UNAP, del 17 de junio del 2019; Presentado por el Médico Cirujano JEFF DANIEL LANDAURO PANAY, para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana, vía Residentado Médico, con mención en Pediatría, de la Facultad de Medicina Humana "Rafael Donayre Rojas" de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, en la modalidad presencial, que otorga la universidad de acuerdo a Ley y Estatuto.

El jurado calificador y dictaminador designado mediante Resolución Decanal N° 323-2018-UNAP, del 27 de agosto del 2018, está integrado por:

Dr. Eduardo Tomás Chuecas Velásquez, Dr.	Presidente
M.C. Juan Raúl Seminario Vilca	Miembro
Mg. DUI. Sergio Ruiz Tello Mgr.	Miembro

Luego de haber revisado y analizado con atención el Trabajo Académico; El Jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

El Trabajo Académico ha sido: Aprobado por Unanimidad
con la Calificación: 17 Diecisiete

Estando el Médico Cirujano apto para obtener el Título de Segunda Especialidad Profesional en **Pediatría**.

Siendo las 16:00 pm, se dio por terminado el acto.


M.C. Juan Raúl Seminario Vilca
Miembro

.....
Dr. Eduardo Tomás Chuecas Velásquez, Dr.
Presidente


Mg. DUI. Sergio Ruiz Tello Mgr.
Miembro


.....
Dr. Edwin Villacorta Vigo
Asesor

TRABAJO ACADEMICO APROBADO EL 14 DE FEBRERO DEL 2020, A LAS 16: 00 HORAS, EN EL SALON DE GRADOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA, EN LA CIUDAD DE IQUITOS, PERÚ.



MC. EDUARDO TOMAS CHUECAS VELASQUEZ, Dr.
PRESIDENTE



M.C. JUAN RAUL SEMINARIO VILCA, Esp
MIEMBRO



M.C. SERGIO RUIZ TELLO, Mgr. DUI
MIEMBRO



M.C. EDWIN VILLACORTA VIGO, Esp.
ASESOR

INDICE

Páginas

Portada.....	1
Acta	2
Jurados.....	3
Índice.....	4

INDICE DE CONTENIDOS

Datos Generales.....	5
I. Plan de Investigación.....	6
1. Antecedentes.....	6
2. Base Teórica.....	6
3. Identificación y formulación del Problema.....	40
4. Justificación de la Investigación.....	41
5. Objetivos.....	42
a. Generales.....	42
b. Específicos.....	42
6. Hipótesis.....	42
7. Variables.....	42
8. Indicadores e Índices.....	42
9. Metodología.....	46
a. Método de Investigación.....	46
b. Población y Muestra.....	46
c. Procedimientos, técnicas e instrumentos de la recolección de datos.....	48
10. Aspectos Éticos y Bioéticos.....	49
11. Cronograma de actividades.....	51
12. Presupuesto.....	52
13. Referencias Bibliográficas.....	53

I. DATOS GENERALES

1. Título:

HIPOCAPNIA EN LOS RECIEN NACIDOS CON ENFERMEDAD HIPOXICO ISQUEMICA COMO FACTOR DE MORBIMORTALIDAD NEUROLÓGICA EN LAS PRIMERAS 72 HR DE VIDA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL IQUITOS.

2. Área y Línea de Investigación:

Área: Atención de Salud del Niño y del Adolescente.

Línea: Salud Perinatal y Neonatal.

3. Autor: Jeff Daniel Landauro Panay.

4. Asesor: Dr. Edwin Villacorta Vigo.

5. Institución:

Universidad Nacional de la Amazonia Peruana.

Hospital Apoyo Iquitos.

6. Duración Estimada de Ejecución: 10 meses.

7. Fuente de Financiamiento: Propios.

8. Recursos Propios: Propios.

9. Recursos Externos de Gestión: Ninguno.

10. Presupuesto Estimado: 3080 Nuevos Soles

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. Antecedentes.

Klinger 2005, analizó a 173 recién nacidos de su cohorte de 244 niños elegibles con gasometría desde los 20 a los 120 minutos de vida y seguimiento neurológico estandarizado a los 12-24 meses de edad. En el análisis multivariante, la hipocapnia grave ($PCO_2 < 20$ mm Hg) aumentó el OR para muerte o discapacidad neurológica grave/moderada 2,34 veces (IC 95% 1,02 a 5,37); cuando se asoció con hiperoxia severa ($PaO_2 > 200$ mm Hg), el OR se incrementó 4,56 veces (IC 95% 1,4 a 14,9). No se encontró un mayor riesgo de muerte o discapacidad grave asociado a hipocapnia moderada¹.

Nadeem (2010), realizó un análisis retrospectivo de un estudio de cohortes evaluando el valor del EEG en niños con EHI. Se incluyeron 55 recién nacidos a los que se realizaron 551 determinaciones de PCO_2 según indicación clínica en las primeras 72 horas de vida y se evaluó la evolución neurológica a los 24 meses de edad. Como resultados, no se encontró asociación significativa entre hipocapnia moderada (PCO_2 20-25 mm Hg) ni hipocapnia severa ($PCO_2 < 20$ mm Hg) con muerte o discapacidad neurológica grave/moderada, aunque sí se observó una tendencia hacia un incremento del OR en presencia de hipocapnia OR 1,07 (IC 95% 0,24 a 5,45)².

Pappas (2011) en su estudio de cohortes incluyó a 208 recién nacidos ≥ 36 semanas de gestación con EHI, de los cuales se analizaron 204 con datos de gasometría repetidos a lo largo de las primeras 12 horas de vida. Se trata de un análisis secundario de un ensayo controlado aleatorizado que compara hipotermia con tratamiento estándar en niños con EHI. Se evaluó su relación con muerte o discapacidad grave/moderada a los 18-22 meses de edad.

Entre los resultados destaca que tanto la PCO_2 mínima como la exposición acumulada a hipocapnia menor de 35 mm Hg en las primeras 12 horas incrementaron el OR para muerte o discapacidad neurológica grave/moderada (PCO_2 mínima OR 2,0 (IC 95% de 1,1 a 3,4). La relación entre CO_2 y muerte/discapacidad dejó de ser significativa en niños tratados con hipotermia: OR 1,64 (IC 95% 0,71 a 3,78)³.

La variación de la concentración de los niveles de CO_2 se han relacionado con la modulación del daño cerebral neonatal.

En el Perú, la Región de Loreto y en el Hospital Apoyo Iquitos no hay estudios sobre las variaciones de la concentración de los niveles de $PaCO_2$ en relación con la modulación del daño cerebral.

2. BASES TEORICA

El concepto de asfixia perinatal es la interrupción del intercambio gaseoso que tiene lugar específicamente alrededor del nacimiento, que se manifiesta en el feto o en el recién nacido (RN) como hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por hipoperfusión tisular⁴⁻⁵.

La fisiopatología subyacente son la hipoxemia y la isquemia. El conjunto de datos obtenidos en modelos experimentales sugiere una mayor relevancia de la isquemia frente a la hipoxia cerebral en el inicio de los efectos deletéreos sobre el sistema nervioso central (SNC).

La academia Americana de Pediatría, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, y el Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral han recomendado no utilizar el término de asfixia al nacimiento, excepto que exista una clara evidencia de relación causal del estado del recién nacido con los eventos Intraparto⁶.

Cuando el suceso de hipoxia-isquemia asociado a la asfixia es suficientemente grave para dañar el cerebro del RN, éste presenta obligatoriamente en las primeras horas de vida una encefalopatía neonatal, que, por la naturaleza y el momento de su origen, denominamos Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) perinatal. La palabra “encefalopatía” denota una disfunción neurológica aguda de gravedad variable que se caracteriza por dificultad para despertar o mantener la vigilia, dificultad para iniciar o mantener la respiración (depresión respiratoria), alteración del tono muscular y de las respuestas motoras, de la reactividad y los reflejos, de la capacidad de alimentación y, con frecuencia, convulsiones⁷.

La Encefalopatía Neonatal es un síndrome heterogéneo, clínicamente definida y caracterizada por una alteración de la función neurológica en los primeros días de vida en un recién nacido a término o mayor de 35 semanas de gestación, que se manifiesta por una reducción del nivel de conciencia o convulsiones y suele ir acompañada de dificultad para iniciar y mantener la respiración y depresión del tono y reflejos⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la EHI se reparte de forma desigual a través del mundo, ocurriendo principalmente en países con pocos recursos. La organización mundial de la salud (OMS) considera que un 25% de los neonatos y un 8% de todas las muertes por debajo de los 5 años en países con pocos recursos presentan asfixia en torno al nacimiento.

En el año 2010, se estimó que 1,15 millones de recién nacidos en el mundo mostraron EHI perinatal; un 96% nacieron en países con renta per cápita baja o moderada. Del total de bebés, 287.000 fallecieron, y de los supervivientes 413.000 presentaron alteración del neuro-desarrollo: 233.000 (163.000-342.000) sobrevivieron con discapacidad moderada o grave y 181.000 (82.000-319.000) con discapacidad leve.

La frecuencia de la EHI ha disminuido durante los últimos 30 años del siglo XX en los países desarrollados. Las tasas de incidencia entre 1975 y 1990 oscilaban entre 7,7 y 4,4% RN vivos, mientras que las referidas al final de la década de los 90 y comienzos del siglo XXI fueron siempre inferiores al 1,5%⁹⁻¹⁰.

Las formas moderadas o graves, que son las que conllevan riesgo de daño cerebral y discapacidad permanente, acontecen entre el 0,5-1,0% RN vivos¹¹⁻¹².

ETIOLOGÍA

La mayoría de las causas de la Hipoxia Perinatal se originan intrauterinamente, el 10% antes del inicio del trabajo de parto y el 90% durante el parto y expulsivo.

La mayoría de los casos de encefalopatía neonatal tienen antecedentes en el período prenatal. Se desconoce si la encefalopatía neonatal ocurre como resultado de una sola injuria (hipoxico-isquemico) o injurias múltiples (infección más hipoxia-isquemia) o combinaciones de afecciones agudas o crónicas. En los casos con injuria múltiples, es posible que el más cercano al nacimiento podría ser sólo un evento menor que inclina el equilibrio a la lesión irreversible.

Las causas obstétricas que más frecuentemente se asocian a Asfixia son:

- Alteraciones del intercambio gaseoso a nivel placentario: desprendimiento de placenta, placenta previa sangrante, prolapso del cordón umbilical y circulares irreductibles.
- Alteraciones del flujo sanguíneo placentario: hipertensión arterial con toxemia, hipotensión materna y alteración de la contractibilidad uterina.
- Distocias de presentación.
- Asfixia Materna.
- Infecciones intrauterinas.
- Diabetes gestacional.

FISIOPATOLOGIA

La asfixia perinatal es la falta de oxígeno y energía causada por diversos eventos perinatales; tiene varios grados de afección sistémica. La mayoría de los casos se trata de afecciones leves y el recién nacido se recupera completamente del evento de hipoxia, pero algunos pacientes pueden desarrollar EHI, que conduce a secuelas neurológicas permanentes como crisis convulsivas, parálisis cerebral, retraso en el aprendizaje y alteraciones motoras, y/o daño a diferentes órganos y sistemas, como el sistema nervioso central (28%), cardiovascular (25%), renal (50%), y respiratorio (23%)¹³.

Dado que las secuelas precisas de varios factores, se utiliza la Escala de Sarnat para valorar el tiempo, la gravedad y posibles consecuencias a corto y largo plazo. Actualmente se trabaja en la identificación de potenciales biomarcadores asociados con eventos de asfixia.

Cuadro 1: MECANISMOS PERINATALES QUE PUEDEN PROVOCAR ASFIXIA EN EL RECIÉN NACIDO

MECANISMOS PERINATALES QUE PUEDEN PROVOCAR ASFIXIA EN EL RECIÉN NACIDO		
MATERNOS	UTEROPLACENTARIOS	FETAL-NEONATAL
Enfermedad Cardiovascular.	Placenta Previa o Acreta/Abrupta.	Hemorragia Feto-Materna
Enfermedad Respiratoria.	Compresión Umbilical: Prolapso/Avulsión.	Circular de Cordón a Cuello Ajustado
Anemia o Infección Activa.	Contracción Uterina Anormal.	RCIU
Status Epilépticos.	Ruptura Uterina.	Arritmia Cardíaca.
Paro Cardiorespiratorio.		Transfusión feto-feto.
Hipotensión o Hipertensión Arterial.		Falla de Transición Fetal-Neonatal.

La fisiopatología de la lesión cerebral secundaria a hipoxia-isquemia (HI) se produce en tres fases ¹⁴.

A. Falla energética primaria:

Se caracteriza por reducir del flujo sanguíneo cerebral y disminución del aporte de oxígeno. Los componentes fosforilados de alta energía, como ATP y fosfocreatina, se reducen al iniciar su producción vía glucólisis anaerobia, y la producción de ácido láctico aumenta produciendo acidosis.

Los mecanismos dependientes de ATP, incluyendo la Na⁺/K⁺ ATPasa, comienzan a fallar, causando despolarización neuronal y la apertura de canales de sodio y calcio, con el consecuente incremento intracelular de Ca⁺⁺ y Na⁺ y la salida de potasio, esto crea mayor gradiente osmótico intracelular que permite la entrada de cloro y agua causando edema citotóxico¹⁵. Estos sucesos son reversibles si cesa el evento hipóxico o se manipula el entorno osmótico; de lo contrario, si perpetúa la lesión en un proceso llamado *cascada excitotóxica-oxidativa*¹⁶.

Cuando se produce la despolarización de la membrana, los astrocitos liberan glutamato, un aminoácido excitatorio que se une a receptores postsinápticos dependientes de energía N-metil-D-Aspartato (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolepropiónico (AMPA), expresados principalmente en neuronas y células precursoras de la oligodendroglia, y que permiten la entrada de calcio; vía canales de alto voltaje; dentro de la célula, favoreciendo incremento de calcio intracelular y mayor edema¹⁷.

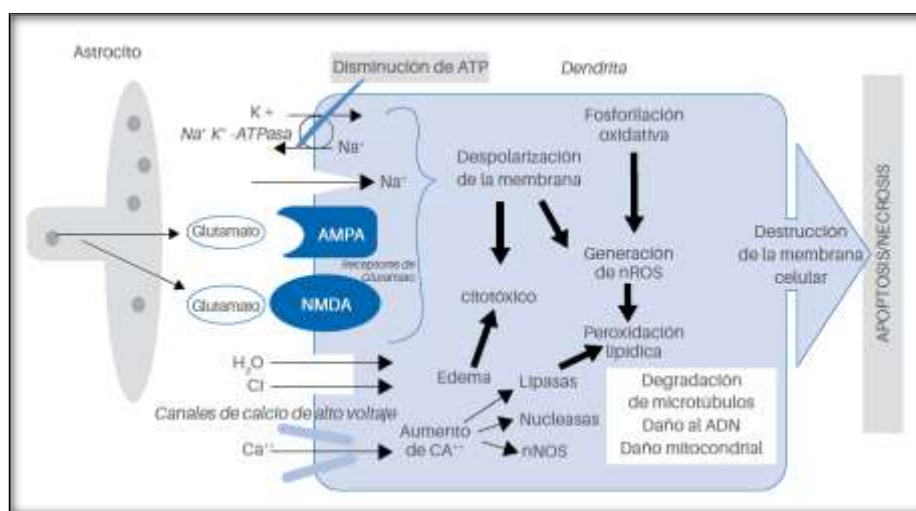
Otro factor agregado es la reproducción de radicales libres de oxígeno, como el altamente tóxico radical hidroxilo (OH) que conduce a per-oxidación lipídica y fragmentación del ADN/ARN¹⁸. Finalmente, el calcio intracelular activa la enzima óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS) causando la liberación de radicales libres de óxido nítrico (NO) que interrumpen la cascada de la respiración mitocondrial y dañan las lipoproteínas de la membrana celular, organelos y mitocondria¹⁹. La mitocondria dañada libera señales que conducen a apoptosis o muerte celular programada a medida que el aporte de energía continúa, pero al cesar definitivamente el aporte, conduce a necrosis celular.

Por lo tanto, la muerte celular programada se activa por los siguientes mecanismos (Figura 1):

- Flujo excesivo de calcio intracelular antes y después de la EHI que favorece la despolarización mitocondrial (vía intrínseca de la apoptosis) y conduce a un aumento de la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial con liberación de proteínas pro-apoptóticas (caspasas) y del citocromo C²⁰.
- Actividad anormal de receptores excitatorios en la membrana celular, favoreciendo mayor entrada de calcio²¹.
- Pérdida de los factores de crecimiento astrocíticos²².
- Inflamación secundaria con liberación de citosinas y activación de receptores de muerte celular (vía extrínseca de la apoptosis)²³.

La actividad de la hipoxia-isquemia (HI) puede revertir el aumento de los metabolitos fosforilados de alta energía y el pH intracelular, dirigiendo a reutilización de los neurotransmisores. Si el daño es severo, la cascada de sucesos resulta en un segundo intervalo de falla energética en la mitocondria, en el cual el aporte energético del cerebro baja en las siguientes 24 horas^{14,23}.

FIGURA 1: Representación esquemática de los mecanismos involucrados en la falla energética primaria. N-metil-D-Aspartato (NMDA). Ácido-alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolepropionico (AMPA). Bomba sodio-potasio ATPasa (Na⁺ K⁺-ATPasa). Radicales libres de oxígeno neuronales (nROS). Radicales libres de nitrógeno neuronales (nNOS).



B. Fase latente:

Precisando del tiempo de la lesión y el grado de intervención médica, acaece una recuperación parcial 30 a 60 minutos después de la lesión aguda, se caracteriza por recuperación del metabolismo oxidativo e inflamación y continuación de las cascadas apoptóticas²⁴. En neonatos con lesión HI de moderada a severa un periodo de deterioro sigue a la fase latente.

El espacio entre la falla energética primaria y secundaria representa una fase latente que corresponde a la ventana terapéutica, la duración de esta ventana es de 1 a 6 horas^{14,23}. No está completamente esclarecido cuándo el proceso de muerte celular se vuelve irreversible; empíricamente, la neuroprotección debe empezar en la fase latente y continuar hasta después de la resolución de la fase secundaria.

LESIÓN POR REPERFUSIÓN

Es una fase crítica que inicia al culminar la lesión que ocasionó la lesión HI, y durante el cual ocurre la sucesión a lesión cerebral; su importancia radica en la posibilidad de una intervención terapéutica que detenga la muerte celular. Se produce un aumento en el flujo cerebral minutos después de la lesión y con duración de varias horas, en caso de no perdurar el flujo sistémico y tensión arterial media en rango normal, ocurren los siguientes efectos en la circulación sanguínea: reducción del flujo sanguíneo cerebral hasta límites inferiores o menores ocasionando demora en el aumento del flujo cerebral durante 12 a 24 horas y consecuentemente trastorno en la respiración mitocondrial, falla energética secundaria y lesión neuropatológica (AVERY).

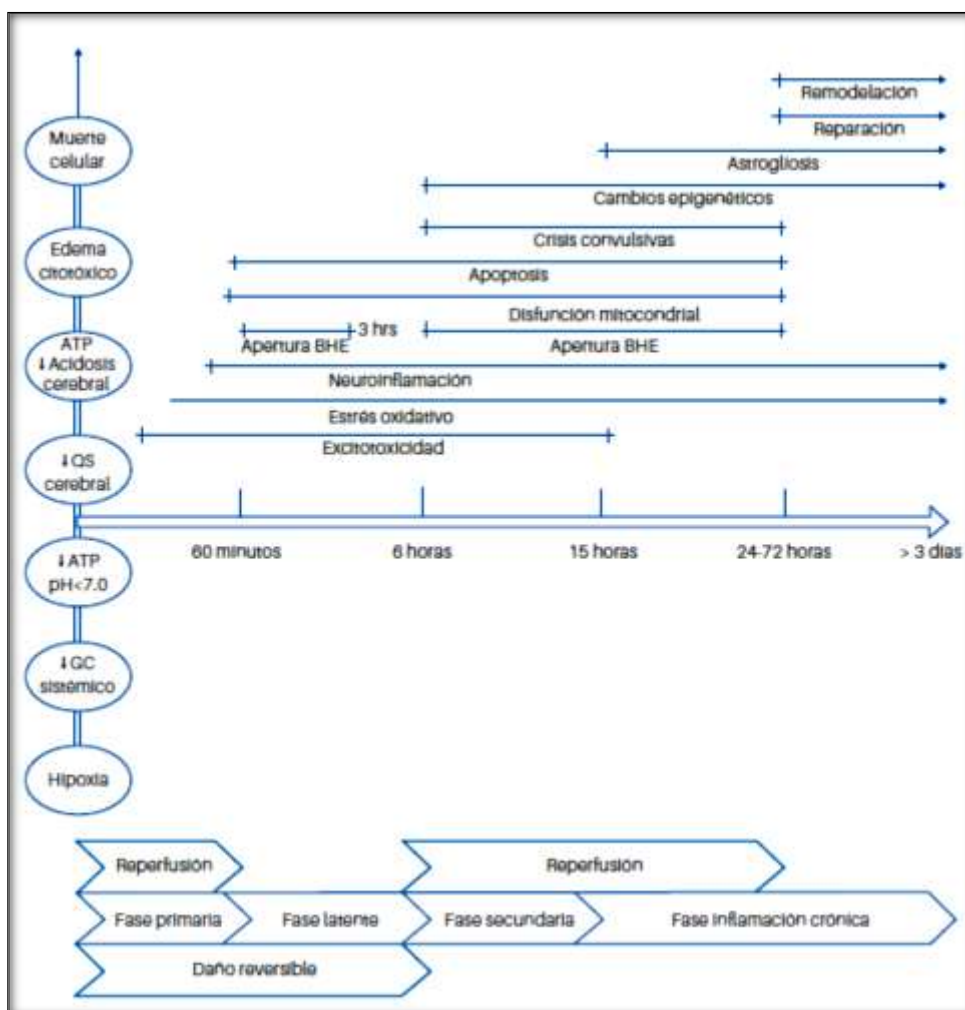
Después de recobrase la circulación y oxigenación, el metabolismo oxidativo rápidamente se recobra en las células restantes y el edema citotóxico se soluciona, aproximadamente en 30 a 60 minutos mediante: reducción rápida de los aminoácidos excitatorios, rápida reinstauración de la oxigenación tisular junto con un rápido aumento de la formación de NO y anión superóxido, y pérdida de la barrera hematoencefálica²⁵.

A. Falla energética secundaria o fase secundaria (Figura 2):

Acontece aproximadamente 6 a 15 horas luego del daño, se caracteriza por edema citotóxico, excitotoxicidad y defecto casi completo de la actividad mitocondrial.

Dirige a muerte celular, deterioro clínico y convulsiones en el RN con asfixia moderada a severa²⁶. Discrepa de la falla energética primaria en que la disminución de los niveles de fosfocreatina y ATP no se acompañan de acidosis cerebral. Hipótesis recientes describen una fase terciaria que ocurre días o incluso años después de la injuria contribuyendo a preservar la inflamación y reducción de la eficacia de la restauración tisular²⁷. Es la fase de inflamación crónica o fase terciaria, empieza durante los meses siguientes al daño agudo e involucra muerte celular, remodelamiento de las lesiones cerebrales y astrogliosis^{28,29}. Guía ha alteraciones epigenéticas como cambios en la sinaptogénesis, crecimiento axonal y neurogénesis³⁰.

FIGURA 2: Fases de la EHI a medida que pasa el tiempo (línea horizontal) y al aumentar el daño celular (línea vertical). Gasto cardiaco (GC). Adenosintrifosfato (ATP). Flujo sanguíneo cerebral (QS). Barrera hematoencefálica (BHE).



PÉRDIDA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica es una barrera física sustancial para preservar en equilibrio del microambiente intracerebral. Sus características consienten limitar la difusión celular, controlar la endocitosis de grandes moléculas y permitir la ingesta de micronutrientes mediada por co-transporte, como la glucosa, insulina y hierro³¹. Las células endoteliales interactúan estrechamente con otras células del sistema nervioso central, tales como neuronas, pericitos y astrocitos, proteínas transmembrana de adhesión estrecha, transportadores, enzimas y matriz extracelular. Estas estructuras constituyen la unidad neurovascular y son sustanciales para regular la permeabilidad de la barrera hematoencefálica³².

Durante la vida fetal, la formación de las proteínas de adhesión estrecha tiene lugar al mismo tiempo que la angiogénesis, y los primeros vasos en el neuroectodermo son impermeables a albúmina e inmunoglobulinas, pero permiten el paso de una gran cantidad de nutrientes³³.

Luego de la lesión hipóxica acaece un patrón bifásico en la apertura de la barrera hematoencefálica.

En las primeras horas están involucrados el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la matriz de metalo-proteinasas (MMP). Las MMPs rompen la barrera hematoencefálica mediante la degradación de las proteínas de unión estrecha y proteínas de la lámina basal, priorizando la infiltración de leucocitos, lo que produce edema cerebral y hemorragia³⁴.

El VEGF es un moderador clave de la vasculogénesis, las células endoteliales que manifiestan este factor también elaboran MMPs y activadores del plasminógeno, que inician la destrucción de la matriz extracelular, primer paso en el proceso de la angiogénesis³⁵. El VEGF parece poseer una respuesta doble a la HI y que depende del tiempo transcurrido, la hipótesis mejor aceptada es que el incremento “temprano” de VEGF (1 a 3 horas después del inicio del daño) se asocia con incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y aporta a la lesión HI, mientras contrariamente, los efectos neuroprotectores de VEGF incluyen neovascularización y protección neuronal y acontecen en los días posteriores a la hipoxia (después de 48 horas)³⁶.

La segunda apertura de la barrera hematoencefálica sucede alrededor de 6 a 24 horas después de la lesión, implica la activación de microglia y astrocitos, los cuales liberan citocinas pro inflamatorias que incitan MMPs y ciclo-oxigenasas, causando degradación de proteínas regulatorias de la membrana basal vascular y producción de radicales libres de oxígeno (ROS) (principalmente peróxido de hidrógeno)³⁷; respectivamente. Permitiendo así la salida de grandes proteínas al espacio extracelular, lo cual puede aumentar el edema cerebral.

Neuroinflamación. La inflamación cerebral contiene la activación de la microglia, astrocitos y células endoteliales que secunda la secreción de citosinas proinflamatorias como TNF- α e IL- β , aumentando la expresión endotelial de moléculas de adhesión molecular-1, moléculas de adhesión intercelular-1 y selectinas, se varia la composición estructural o funcional de las proteínas de adhesión estrecha³⁸ y se liberan citosinas proinflamatorias que apoyan la expresión de MMPs³⁹. Las células de la microglia son las primeras en responder al estímulo inflamatorio, pueden migrar, junto con los astrocitos, a la región de la lesión donde producen citocinas IL-1beta e IL-6, las cuales conducen a un aumento en la permeabilidad de la membrana hematoencefálica y favorecen el ingreso de macrófagos y citocinas de la circulación sistémica, agravando la cascada excitotóxica⁴⁰.

Fases de la EHI a medida que pasa el tiempo (línea horizontal) y al aumentar el daño celular (línea vertical). Gasto cardiaco (GC). Adenosintrifosfato (ATP). Flujo sanguíneo cerebral (QS). Barrera hematoencefálica (BHE).

NEUROPLASTICIDAD

Se alude a la habilidad del cerebro para cambiar a corto o largo plazo la función y número de conexiones sinápticas neuronales. Los factores fisiológicos reguladores de la neuroplasticidad y del desarrollo neuronal son: respuesta

hormonal al estrés, glucocorticoides, y un factor neurotrófico concomitante con el desarrollo, maduración y mantenimiento del SNC y periférico, el BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)⁴¹.

El BDNF es el ordenador del crecimiento dendrítico y axonal, ordena la función entre las conexiones, la mielinización del sistema nervioso periférico y la supervivencia neuronal durante el desarrollo, sus receptores se manifiestan principalmente en la corteza, cerebelo e hipocampo⁴². Cantidades suficientes de BDNF pueden atravesar la barrera hematoencefálica obteniendo niveles sanguíneos periféricos semejantes a los detectados en el SNC, lo cual insinúa una transferencia o correulación cuando la barrera todavía es inmadura⁴³.

PROGRAMACIÓN EPIGENÉTICA DE LA EHI

Pensando el hecho de que la hipoxia incita una desmetilación generalizada, es posible que la hipoxia fetal resulte en un fenotipo sensible a hipoxia-isquemia en el cerebro, mediante el trastorno de la programación en la diferenciación celular de células progenitoras y que llevan a muerte durante la embriogénesis⁴⁴.

La metilación del ADN es el interruptor que domina la diferenciación de las células madre hacia neurogénesis o astrogliogénesis en el periodo embrionario⁴⁵. La distinción de los astrocitos acaece de forma tardía en el desarrollo cerebral, cuando el gen promotor de la proteína glial ácida fibrilar (Gfap) está en extremo metilada y suprimida, cuando se somete a desmetilación se empieza la astrogliogénesis. Durante la distinción de los astrocitos, la DNA metiltransferasa (DNAMT3) encargada de la metilación, empieza a reducir y vuelve a tener un pico a las 3 semanas posnatales que concurre con la remetilación de Gfap⁴⁶. Al no producirse remetilación de Gfap retoma la astrogliogénesis, cuyo exceso conduce a diferenciación de astrocitos y facilita la inflamación y muerte neuronal⁴⁷. Los oligodendrocitos inmaduros distribuidos predominantemente en la sustancia blanca periventricular en desarrollo, son vulnerables a glutamato, citosinas y radicales libres, se detienen las conexiones corticales aferentes y eferentes⁴⁸; se presenta gliosis en la sustancia blanca y en cerebelo, y degeneración neuronal perivascular.

El VEGF es el principal organizador de la vasculogénesis y angiogénesis durante el desarrollo embrionario, se manifiesta en neuroblastos, neuroepitelio, astrocitos, pericitos y células endoteliales. En el cerebro fetal se expone en el neuroectodermo, células progenitoras y regiones precursoras del cerebro⁴⁹. La delección en un alelo de VEGF ocasiona el desarrollo de una red vascular anormal y puede llevar a muerte embrionaria⁵⁰.

Bajo condiciones de hipoxia, el VEGF acrecenta y cumple una doble función, por un lado, protege a la neurona e inicia la recuperación de la función neuronal a largo plazo mediante angiogénesis⁵¹, por otro lado, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica llevando a edema cerebral⁵².

Las histonas (proteínas unidas a ADN, conformando la cromatina) participan en un papel clave en la organización epigenética, ya que sus transformaciones junto con la metilación del ADN aseguran una remodelación eficiente de la cromatina y generan el silenciamiento de genes específicos⁵³. Las histonas son sujeto de

varias modificaciones postranscripcionales incluyendo acetilación, metilación, fosforilación, las cuales son mediadas por enzimas. Las enzimas histona acetiltransferasa e histona desacetilasa organizan la expresión génica de cada tipo celular específico y la subsecuente diferenciación de las células progenitoras neuronales pluripotenciales; la histona metiltransferasa e histona de metilasa regulan la expresión estructural de la cromatina para fomentar la transcripción de genes específicos que estimulan la neurogénesis. La histona de acetilasa también participa en un papel esencial en la diferenciación endotelial y neovascularización⁵⁴.

El RNA mensajero (RNA no codificante que se une a RNA mensajero para abolir la expresión de proteínas específicas) organiza la morfogénesis, plasticidad y mantenimiento durante el desarrollo cerebral, su expresión anormal en respuesta a alteraciones de las condiciones ambientales puede causar alteración en el neurodesarrollo y contribuir a desórdenes neurológicos.

Los mecanismos moleculares que subyacen a la injuria causada por hipoxia fetal en el cerebro en desarrollo se ha investigado y se ha visto un patrón de expresión génica en el desarrollo del cerebro y la placenta en respuesta a hipoxia intrauterina en las últimas fases de la gestación, incluyendo incremento en los factores inducibles por hipoxia y la expresión de genes tempranos (Fos, Jun, Egr1, Bhlhb2), factores causantes de apoptosis (Bnip3, Dusp1, Ier3) y reducción de genes que modulan la unión del RNA y transcripción (Rbm3, Thap2, Lig4, Rbm12b)⁵⁵. El conocimiento de que varios de estos genes, como Bnip y Fos, causan modificaciones epigenéticas, e implica un rol de los mecanismos epigenéticos en hipoxia intrauterina ocasionando efectos adversos en el neurodesarrollo.

Los factores de transcripción causados por hipoxia intervienen a formar un fenotipo sensible a HI, que añade degradación proteosómica bajo condiciones normoxémicas⁵⁶, modificaciones en histonas, reprogramación de genes metabólicos⁵⁷, alteración de la expresión del mRNA⁵⁸, desmetilación del Gfap favoreciendo astrogénesis, provocación de angiogénesis²⁶.

Es importante comprender los mecanismos moleculares subyacentes de la programación fetal mediada por estrés en el desarrollo de la plasticidad cerebral, ya que la hipoxia es una de las más importantes y clínicamente relevantes fuentes de estrés en el desarrollo fetal y muchos estudios indican su relación con el aumento de EHI en el desarrollo fetal. Aunque se han estudiado ampliamente algunos mecanismos epigenéticos en el desarrollo vascular y neuronal, muy poco se sabe sobre la interacción y efecto del estrés fetal en la programación del fenotipo sensible a HI.

NEUROPROTECCION

Dado que la fisiopatología de la EHI es muy compleja, hay una gran posibilidad de intervenciones terapéuticas, con distintos puntos estratégicos, como: conservar la función de la unidad neurovascular, retardar la apoptosis, retornar el proceso inflamatorio, estimular la neurogénesis y angiogénesis, y evitar el daño neurológico.

HIPOTERMIA

Es considerada neuroprotectora porque inhibe varios pasos de la cascada excitotóxica-oxidativa, incluyendo la inhibición del incremento de ácido láctico cerebral, glutamato y óxido nítrico, y la actividad epiléptica.

- Reduce el metabolismo cerebral, previene el edema y la pérdida del potencial de membrana
- Inhibe la activación de proteasas.
- Reduce el uso de energía, prolongando la fase latente.
- Disminuye/suprime la acumulación de aminoácidos citotóxicos y la acumulación de óxido nítrico.
- Inhibe al Factor Activador de Plaquetas (PAF) y la cascada inflamatoria.
- Suprime la activación de radicales libres y la lipoperoxidación lipídica.
- Atenúa la falla energética secundaria.
- Inhibe la apoptosis y necrosis.
- Reduce la extensión del daño cerebral, la pérdida neuronal, conserva la función sensorial motora y preserva las estructuras del hipocampo⁵⁹.
- Otros datos sugieren que reduce la troponina 1 y disminuye las lesiones isquémicas⁶⁰.

ERITROPOYETINA

Es una glucoproteína natural usada frecuentemente para provocar la eritropoyesis como tratamiento seguro y competente para la anemia de la prematuridad. Se elabora localmente en el SNC y se ubica en niveles aumentados en el cordón de RN con asfisia perinatal⁶¹.

Se administra en las primeras 48 horas de vida a dosis de 300 a 500 UI/kg cada tercer día durante 2 semanas.

Efectos tempranos:

- Disminuye la extensión del daño apoptótico secundario a la isquemia, trauma y otras lesiones elaboradas por astrocitos, mediante⁶² inducción de factores antiapoptóticos (JAK-2/Stat 5, NFκB, P113k/Akt) e Inhibición de la actividad de Caspasa 3 y 9.
- Reduce la toxicidad a glutamato.
- Estimula la maduración y diferenciación de oligodendrocitos, reduce la inflamación mediante prevención del incremento tardío de la IL-1β, aminora la infiltración de leucocitos en el hemisferio ipsilateral⁶³.

Efectos tardíos⁶⁴:

- Promueve la neurogénesis y migración de las neuronas regeneradas mediante la estimulación del factor neurotrófico cerebral y factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales⁶⁵.
- Reduce la toxicidad por hierro libre.
- Propicia la revascularización en el hemisferio isquémico.
- Mejora el neurodesarrollo.

MELATONINA

La melatonina (N-Acetil-5 Metoxitriptamina) y sus metabolitos funcionan como antioxidantes, encima de su función como hormona reguladora del ciclo sueño-vigilia, de forma directa suprime hasta 10 radicales libres diferentes, y de forma indirecta provoca genes y activan enzimas antioxidantes (Superóxido dismutasa, catalasa, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa), propiciando la acción antioxidante del glutatión, vitamina E y vitamina C⁶⁶. Cruza la placenta y la barrera hematoencefálica.

La aplicación profiláctica a la madre ha evidenciado, en modelos animales, disminución en la inflamación del sistema nervioso central, mediante la limitación de la infiltración por macrófagos y la activación de las células de la glia⁶⁷. La aplicación temprana de melatonina a recién nacidos tratados con hipotermia, reduce el NO y superóxido dismutasa a los 5 días de tratamiento. De igual modo, disminuye las crisis convulsivas en EEG de seguimiento y las anomalías en la sustancia blanca detectadas por IMR.

A los 6 meses se mostró mejora en la supervivencia sin anomalías neurológicas⁶⁸. La dosis de 10 mg cada 2 horas hasta terminar 8 dosis demostró aminorar los niveles de malondialdehído (marcador de peroxidación lipídica) y la producción de nitratos/nitritos comparado con placebo⁶⁹.

Función neuroprotectora:

- Disminuye la expresión glial de la proteína ácida fibrilar, cuya acumulación se relaciona con la creación de nuevos procesos astrocíticos y gliosis reactiva⁷⁰.
- Disminuye la producción de óxido nítrico⁷¹.
- Disminuye la permeabilidad vascular que se produce posterior a la asfixia⁷².

Función antioxidante:

- Elude la peroxidación lipídica y proteica⁷³.
- Preserva la actividad antioxidante de la enzima catalasa⁷⁴.
- Disminuye la formación del radical hidroxilo⁷⁵.
- Reduce los niveles de nitritos/nitratos

Función antiapoptótica:

- En la mitocondria.
 - Elude la liberación del citocromo C⁷⁶.
 - Bloquea la activación de caspasa-1 y caspasa-3⁷⁷.
 - Incrementa la expresión de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-xL³⁶.
 - Reduce las proteínas proapoptóticas Bad y Bax⁷⁸.
 - Mantiene el potencial de membrana y evita el aumento de la permeabilidad.
 - Reduce la fragmentación del ADN⁷⁹.

- En el sistema nervioso central.
 - Genera efectos anti excitatorios mediante la modulación del ácido gamma-aminobutírico y receptores de glutamato⁸⁰.
- Función antiinflamatoria.
 - Reduce IL-6, IL-8, TNF-alfa, 5-lipooxigenasa, ciclooxigenasa y prostaglandinas³⁶.
 - Disminuye la formación de óxido nítrico y los niveles de MDA⁸¹.
 - Inhibe nNOS y iNOS⁸².
 - Previene la translocación de NF-kB hacia el núcleo⁸³.
 - Reduce la expresión génica de la ciclooxigenasa-2⁸⁴.

XENÓN

Potente anestésico inhalatorio que atraviesa la barrera hematoencefálica. Es un antagonista del receptor NMDA, tiene efectos miocardio protectores⁸⁵. En roedores neonatos se asoció con neuroprotección limitada cuando se usa como monoterapia, pero en combinación con la hipotermia brinda efectos protectores a corto plazo (30 días)⁸⁶.

TOPIRAMATO

Agente anticonvulsivante con muchos mecanismos de acción. Su mecanismo neuroprotector se debe a:

- Inhibición de los receptores NMDA y AMPA⁸⁷.
- Bloqueo de los canales de sodio y de los canales de calcio de alto voltaje.
- Inhibición de isoenzimas de anhidrasa carbónica⁸⁸.
- Bloqueo de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial⁸⁹.
- Aumenta la supervivencia de pre-oligodendrocitos, reduce apoptosis, impide la activación de la microglia y astrogliosis, reduce la actividad epiléptica.
- En combinación con melatonina reduce el área de infarto y la apoptosis en modelos animales⁹⁰; el pretratamiento vía oral disminuye significativamente el daño cerebral y el sucesivo daño cognitivo producido por hipoxia-isquemia⁹¹.

SULFATO DE MAGNESIO

El Sulfato de Magnesio (MgSO₄) reduce el daño excitotóxico in vitro mediante su unión al sitio N-metil-D-aspartato (NMDA) de los canales de glutamato.

Por consiguiente, sus efectos serían: disminuir la inflamación secundaria, estabilizar la membrana celular, inhibir la producción de radicales libres⁹² y mejorar la estabilidad cardiovascular⁹³.

Diferencias en la dosis y tiempo de administración pueden reducir su eficacia⁹⁴. Los estudios en modelos animales en los cuales se controló la temperatura corporal, se encontró escasos efectos después de 2 a 3 días⁹⁵.

CÉLULAS MADRE

El tratamiento con células madre representa una piedra angular en la neuroprotección y ha ganado importancia como terapia adicional a la hipotermia en estudios clínicos recientes, para reducir la mortalidad y discapacidades neurológicas. Las fuentes de células madre incluyen células precursoras neurológicas provenientes de tejidos fetales, células madre de la mesénquima, y células madre pluripotenciales⁹⁶. Las células del cordón umbilical representan una fuente rica en células madre, comprenden un número limitado de tipos celulares, la mayoría son células mononucleares y no son tan pluripotenciales como las células madre embriónicas⁹⁷.

El trasplante de células madre aumenta los niveles de factores tróficos cerebrales y factores antiapoptóticos, reduce la inflamación, conserva el tejido endógeno y favorece el reemplazo de células dañadas. Al adicionarse con hipotermia mejora los resultados en comparación con hipotermia sola⁹⁸.

OTROS TRATAMIENTOS

Alopurinol

Es un inhibidor de la xantina oxidasa, reduce los niveles de ácido úrico, así mismo, es un quelante del hierro no unido a proteínas, y elimina de forma directa los radicales libres. Cruza la barrera hematoplacentaria. En estudios en neonatos humanos a término con asfixia perinatal tratados con alopurinol, demostró beneficios en la mortalidad y discapacidades severas a los 4 a 8 años de edad⁹⁹. En 2014 el mismo grupo publicó los resultados de otro estudio clínico: tratamiento materno con alopurinol durante hipoxia fetal, no se encontró reducción significativa de los marcadores de daño neuronal en la sangre del cordón umbilical, análisis subsiguientes revelaron beneficio en el género femenino¹⁰⁰. Un metaanálisis no reveló diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte o daño neurológico severo con el uso de alopurinol¹⁰¹.

Profilaxis con anticonvulsivantes:

No se ha revelado que disminuya la mortalidad y daño neurológico severo; no se recomienda su uso de rutina en la práctica clínica, excepto para el manejo de las crisis convulsivas frecuentes o prolongadas¹⁰¹.

Dopamina:

No se ha demostrado diferencia significativa en la mortalidad y resultados a largo plazo en el neurodesarrollo de recién nacidos asfixiados con el uso de dopamina vs. Placebo¹⁰².

Enriquecimiento ambiental

Se alude a añadir características en las cunas que permitan facilitar y estimular las funciones motora, cognitiva y conductual. En un estudio con modelo animal se mostró protección contra la atrofia del neocórtex y cuerpo calloso al estimular de forma temprana el neurodesarrollo¹⁰³.

Resveratrol (3,4,5-trihydroxystilbene) (RVT)

Es un polifenol elaborado por diversas especies de plantas, la fuente más común en la dieta es vino tinto; tiene actividad antioxidante mediante la reducción de radicales libres e incitación de enzimas antioxidantes¹⁰⁴. Mejora los resultados a largo plazo, mediante: incremento de la proteína básica de mielina,¹⁰² reducción de la pérdida de tejido y la consecuente zona de infarto¹⁰⁵ y disminución de la reactividad glial. Es posible que el tratamiento no profiláctico con RVT pueda salvaguardar contra lesión HI leve, pero no contra la lesión moderada o severa. Reduce el daño morfológico en la corteza y en el hipocampo, probablemente al preservar la integridad de la membrana mitocondrial y la potencial transmembrana ¹⁰⁶.

Transaminasa Oxalacetato-Glutamato (TGO)

Es una enzima capaz de metabolizar al Glutamato, y se encuentra en mayor concentración en la circulación fetal que en la materna. En un estudio se demostró mayores niveles de glutamato y TGO, asociado a menor calificación Apgar y menor pH y, por consiguiente, con un periodo de estrés severo. Durante el desarrollo fetal, la habilidad del TGO para metabolizar al glutamato plantea que esta enzima puede intervenir como mecanismo defensor para mantener la homeostasis del glutamato¹⁰⁷.

TRATAMIENTO DEL NEONATO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA.

RECONOCIMIENTO TEMPRANO DEL RECIEN NACIDOS EN RIESGO DE SUFRIR ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA.

Hay que tenerlo en cuenta como la primera medida terapéutica; la envergadura de dicha medida radica en que la llamada ventana terapéutica después del nacimiento (periodo en el cual se podrían establecer medidas eficaces para reducir el daño cerebral), es muy corto, de 1 a 6 horas y el reconocimiento temprano de factores de riesgo hipóxico, aun *in útero*, permite la anticipación para el manejo oportuno. La identificación de eventos hipóxico-isquémicos que lesionan el cerebro antes del nacimiento se realiza por técnicas basadas en la evaluación de la movilidad fetal, frecuencia cardíaca, crecimiento fetal y velocidad de flujo sanguíneo en vasos uterinos y fetales (Cuadro 2).

Cuadro 2: IDENTIFICACIÓN DE EVENTOS HIPOXICO-ISQUEMICO QUE DAÑAN EL CEREBRO PREVIO AL NACIMIENTO

IDENTIFICACIÓN DE EVENTOS HIPÓXICO-ISQUÉMICOS QUE DAÑAN EL CEREBRO PREVIO AL NACIMIENTO
Movimiento fetal Detección por percepción materna o por ultrasonografía en tiempo real
Frecuencia cardíaca fetal Prueba sin estrés: Respuesta de la frecuencia cardíaca al movimiento a) Aceleraciones presentes, prueba “reactiva” b) Aceleraciones ausentes, prueba “no reactiva” Prueba con estrés: Respuesta de la frecuencia cardíaca a la estimulación, o en contracción uterina espontánea
Perfil biofísico Combinación de frecuencia cardíaca, movilidad, respuesta motora, tono, respiración.
Crecimiento fetal Detección de retardo en crecimiento intrauterino.

Alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (FCF)

Es una de las técnicas de medición más usadas durante la evaluación del bienestar fetal durante el trabajo de parto; su explicación parte del hecho de que la FCF media +/- 2 DS es de 120 a 160 latidos por minuto; la evaluación de la FCF también se interpreta en la relación de variabilidad latido-latido, así como los hallazgos en el tiempo; esto es, aceleraciones o desaceleraciones, usualmente en relación a contracciones uterinas (Cuadro 3).

Cuadro 3: ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA

ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA		
FRECUENCIA CARDIACA	CAUSA PRINCIPAL	SIGNIFICADO
Pérdida de variabilidad latido-latido	Múltiple	Variable
Desaceleraciones tempranas	Compresión de la cabeza fetal	Benignas habitualmente
Desaceleraciones tardías	Insuficiencia uteroplacentaria	Ominoso
Desaceleraciones variables	Compresión de cordón umbilical	variable

Variabilidad latido-latido

La FCF tiene fluctuaciones de aproximadamente seis a ocho latidos por minuto; esta variabilidad es un reflejo de la modulación por vías simpáticas y parasimpáticas, y depende de la integridad de mecanismos autonómicos centrales. En relación con la integridad anatómica central, por lo menos son indispensables un hipotálamo y médula intactos. La presencia de una variabilidad de latido cardíaco normal es considerada por sí sola el mejor dato de bienestar fetal.

La privación o reducción de la variabilidad de latido cardíaco normal, puede verse en presencia de hipoxia fetal significativa, pero también en casos de prematuridad, sueño fetal, uso de fármacos como sedantes-hipnóticos, analgésicos narcóticos, benzodiazepinas, atropina y anestésicos locales; también algunas malformaciones centrales (como anencefalia).

La privación de la variabilidad de latido cardíaco, junto a la presencia de desaceleraciones variables o tardías, aumentan la probabilidad de que el feto se encuentre en una situación de hipoxia significativa.

Desaceleraciones

Son de tres tipos: tempranas, tardías y variables (Cuadro 3). Cada una con una prestación particular de patología o condición fisiológica subyacente.

Desaceleración temprana

Es la que inicia con una contracción, alcanza su máximo con el pico de ésta, y entonces regresa a la línea basal normal cuando la contracción termina. Es mediada por un impulso vía vagal hacia el corazón, relacionada con la compresión cefálica fetal.

Desaceleración tardía

Esta inicia después del comienzo de una contracción uterina, pero alcanza su máximo posterior al pico de contracción, y no retorna a su línea basal sino hasta 30 a 60 segundos posterior a que la contracción ha terminado.

Está relacionada principalmente a insuficiencia uteroplacentaria y es mediada por hipoxia fetal.

Desaceleración variable

Se presenta un enlentecimiento súbito de la FCF ya sea antes, durante o después al inicio de la contracción uterina y su duración es variable. Se debe principalmente a compresiones de cordón umbilical; por consiguiente, es lo observado en presencia de un cordón corto, prolapsado, circulares, u oligohidramnios. El mecanismo de bradicardia se relaciona al aumentar las resistencias vasculares periféricas, lo cual favorece la hipertensión fetal, generando la estimulación de barorreceptores mediados vía vagal con bradicardia consecuente.

Luego del nacimiento, su manejo requiere atención en múltiples sistemas, ya que lo habitual es que los pacientes presenten también trastornos a nivel pulmonar, cardiovascular, hepático y renal. Inicialmente con la atención en sala de partos, y su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de forma inmediata, continuar con la asistencia ventilatoria, hemodinámica, metabólica, así como el empleo de hipotermia^{108,109}. y la consideración de alternativas terapéuticas potenciales o emergentes (Cuadro 4).

Cuadro 4: TRATAMIENTO BÁSICO DE APOYO CRÍTICO EN ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA. TRATMIENTOS POTENCIALES O EMERGENTES EN EHI.

TRATAMIENTO BÁSICO DE APOYO CRÍTICO EN ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA	
Prevención de asfixia intrauterina	
Asistencia para adecuada ventilación	
Mantener perfusión adecuada	
Mantener adecuado control de glucosa	
Control de convulsiones	
Control de edema cerebral	
Hipotermia terapéutica	
TRATAMIENTOS POTENCIALES O EMERGENTES EN EHI	
Antenatal	Posnatal
BH4. Tetrahidrobiopterina	Melatonina
Melatonina	Eritropoyetina
Inhibidores de óxido nítrico neuronal	Xenón
Xenón.	Alopurinol
Alopurinol.	Antioxidantes, Vitamina C, E

Vitamina C, E. Antioxidantes	Resveratrol
Resveratrol	Sulfato de magnesio
	N-Acetil Cisteína
	Sulfuro de hidrógeno

Tratamiento posnatal oportuno

Este inicia en la sala de partos con la anticipación y reanimación oportuna del recién nacido deprimido; el objetivo principal es restaurar el flujo sanguíneo y suministro de oxígeno a los tejidos; actualmente está muy cuestionada la superioridad del oxígeno al 100% a bajas concentraciones o 21% durante la reanimación, incluso del paciente deprimido; aun cuando existen estudios que sugieren que el oxígeno al 100% se asocia con un restablecimiento más rápido del flujo sanguíneo cerebral disminuido por la hipoxia, y con una mejor perfusión cerebral,¹¹⁰ los estudios y riesgos asociados al estrés oxidativo hacen que la recomendación actual sea empezar la reanimación con concentraciones bajas de oxígeno y ajustar la concentración del mismo de acuerdo a la respuesta clínica observada, y con la lectura de un oxímetro de pulso.

Preservar de una adecuada ventilación

Es fundamental un adecuado plan de soporte ventilatorio, ya que la ventilación adecuada impedirá los cambios metabólicos y vasculares que perturban el flujo sanguíneo cerebral (FSC), asociados a hipercapnia e hipocapnia (Cuadro 5).

Cuadro 5: CONSECUENCIAS ADVERSAS DEL DIOXIDO DE CARBONO ARTERIAL (PaCO₂).

CONSECUENCIAS ADVERSAS DEL DIÓXIDO DE CARBONO ARTERIAL (PaCO₂)		
PaCO₂	Vascular	Metabólico
Hipercapnia	Circulación cerebral pasiva dependiente de presión arterial Vasodilatación cerebral	Acidosis cerebral
Hipocapnia	Disminución de flujo sanguíneo cerebral Vasoconstricción	

La presión parcial arterial de bióxido de carbono es un potente regulador del flujo sanguíneo cerebral en el recién nacido; así, la hipocapnia incrementa el FSC y la hipercapnia lo reduce; el mecanismo de vasodilatación se relaciona con el incremento en la concentración perivascular de iones hidrógeno. La hipercapnia origina un daño en la autorregulación vascular cerebral y como secuela, el establecimiento de una circulación dependiente de presión; así mismo y como resultado de la vasodilatación, el FSC incrementa, lo cual influye a las complicaciones hemorrágicas, de tipo hemorragia intraventricular o infartos hemorrágicos.

La hipocapnia se asocia a mortalidad y escaso pronóstico en el neurodesarrollo y la hiperoxia tiene efectos dañinos asociados al estrés oxidativo (EO) y la producción de radicales libres, en especial durante la fase de reperfusión, asimismo de relacionarse a muerte y mal pronóstico en el largo plazo^{109;112}.

Con el control gasométrico solicitado a todo paciente asfixiado bajo ventilación mecánica o durante reanimación inicial, se recomienda mantener oxemia en rangos normales, PaO₂ entre 50 y 100 mm Hg, y PaCO₂ en rangos normales o cercanos a lo normal, 35 mm Hg, o entre 45 y 55 mm Hg^{109,110}. El cerebro neonatal es muy susceptible al daño por estrés oxidativo, debido al rápido crecimiento tisular que lo hace sensible al daño por radicales libres¹¹³. Este EO es motivo de daño celular endotelial, anomalías hemostáticas, reacciones inflamatorias, reducción de astrocitos, lesión en receptores celulares de N-Metil-D-Aspartato, entre otras alteraciones.

La hipoxia-isquemia es una de las principales causas de producción de radicales libres y del daño asociado a los mismos^{114,115}.

Preservación de perfusión cerebral adecuada

Existen varios efectos que se presentan en la asfixia perinatal y los eventos hipóxico-isquémicos sobre la circulación cerebral; tres de estos efectos ocurren de manera inicial en la asfixia, relacionados con la perturbación de la circulación fetal, provocando que gran parte del gasto cardiaco se redistribuya hacia el cerebro, con aumento en el flujo sanguíneo total cerebral, así como la privación de la autorregulación vascular cerebral; como fase más tardía en este proceso, se presenta una reducción en el gasto cardiaco con la consiguiente hipotensión arterial, y esto último repercute de forma muy relevante reduciendo el flujo sanguíneo cerebral (Cuadro 6).

El entendimiento de estos cambios es importante para iniciar el tratamiento intensivo del paciente asfixiado, tomando en cuenta el efecto que tienen en la autorregulación cerebral, y las secuelas deletéreas asociadas a su pérdida (Figura 3); comprendiendo la autorregulación como el mantenimiento de un flujo sanguíneo cerebral constante, sobre un rango amplio de presión de perfusión¹¹¹.

Este flujo constante se logra por vasoconstricción arteriolar, en presencia de presión de perfusión incrementada y, con vasodilatación, en presencia de presión de perfusión reducida. Dada la alta probabilidad de presentar una circulación cerebral pasiva dependiente de la tensión arterial sistémica, y que todavía cambios pequeños en misma ocasionen cambios importantes en flujo cerebral, la estrategia terapéutica será la de permanecer la tensión arterial sistémica dentro de los límites normales para la edad gestacional y edad posnatal (Figura 4). El tratamiento adecuado de líquidos forma parte del manejo crítico inicial del paciente con daño hipóxico-isquémico, reconociendo de forma temprana cambios que sugieren daño renal por necrosis tubular aguda y también la presencia de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), que se mostraran como sobrecarga hídrica, con edema, hiponatremia y oliguria o anuria; lo anterior asociado también a posible disfunción miocárdica e hipotensión, que a su vez ameritan uso de fármacos inotrópicos para mejorar el gasto cardiaco. El manejo recomendado con restricción hídrica se realiza

también para evadir el edema cerebral, siendo el aporte en rango de 40 a 70 mL/kg/día (Figura 5)¹¹⁶.

Cuadro 6: EFECTOS CIRCULATORIOS CEREBRALES DE AFIXIA PERINATAL

EFECTOS CIRCULATORIOS CEREBRALES DE LA ASFIXIA PERINATAL	
Cambios iniciales	<ul style="list-style-type: none"> • Redistribución del gasto cardiaco. • Aumento de flujo sanguíneo cerebral. • Pérdida de la autorregulación vascular cerebral.
Cambios tardíos	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del gasto cardiaco. • Hipotensión arterial. • Disminución del flujo sanguíneo cerebral.

Control de glucosa sanguínea:

La glucosa es sustancial para el adecuado funcionamiento metabólico cerebral; y conservar un adecuado aporte sanguíneo cerebral es fundamental para obtener la glucosa necesaria; se ha observado que la combinación de hipoglucemia en presencia de asfixia favorece un mayor daño metabólico cerebral.

La asistencia de hipoxia-isquemia, la glucólisis anaerobia depleta las reservas hepáticas de glucógeno y por lo tanto la producción de glucosa hepática es insuficiente para complacer la demanda metabólica cerebral¹¹⁷. También existe una relación entre concentraciones disminuidas de glucosa y deterioro neurológico con encefalopatía de acuerdo a la clasificación de Sarnat¹¹⁸. En presencia de hipoxia-isquemia cerebral tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden intensificar el daño cerebral; y en este contexto, la hipoglucemia inicial menor a 40 mg/dL se asocia con el desarrollo de encefalopatía moderada o grave 18 veces más frecuentemente que en neonatos con glucemia mayor a 40 mg/dL; debe siempre medirse la concentración de glucosa en sangre inmediatamente después del nacimiento¹¹⁹ durante los primeros 30 minutos de vida, y continuar su registro y tratamiento de manera muy ajustada según amerite cada paciente. La contribución recomendada inicial de glucosa en líquidos intravenosos está relacionada con el requerimiento metabólico basal, en 5 a 6 mg/kg/min y, de ser necesario, en hipoglucemia menor a 40 mg/dL corrección aguda con 200 mg/kg/dosis IV usando SG 10% (2 mL/kg/do). La hiperglucemia debe eludirse por el riesgo de hemorragia vía efecto hiperosmolar, así como por riesgo de acidosis láctica cerebral¹¹¹.

Vigilancia de convulsiones:

La causa más frecuente de convulsiones en el periodo neonatal es el daño cerebral hipóxico-isquémica; son frecuentemente un signo de lesión neurológica seria y deben manejarse como una urgencia, ya que la actividad convulsiva puede, en sí misma, agravar el daño neurológico; lo previo porque la actividad convulsiva aumenta la tasa metabólica cerebral, lo que genera un déficit rápido en la disponibilidad de glucosa cerebral, un aumento del lactato y una reducción en compuestos de fosfato de alta energía; de igual forma se presenta una

liberación exagerada de aminoácidos excitotóxicos, como el glutamato, favoreciendo el daño celular; clínicamente se asocian a menudo con hipoventilación y apnea, con la consecuente hipoxemia e hipercapnia. Igualmente se pueden asociar con incrementos de tensión arterial sistémica e inclinar a eventos hemorrágicos cerebrales. En el aspecto del pronóstico, los pacientes con convulsiones no controladas apropiadamente tienen más consecuencias a largo plazo que los pacientes bien controlados. Las convulsiones perturban el crecimiento y desarrollo cerebral incrementando el riesgo de desarrollar epilepsia^{120,121}. En la práctica clínica, se recomienda manejar las convulsiones clínicas con anticonvulsivos (Cuadro 7). Todavía no se tiene definido cuál es el manejo óptimo de las convulsiones electroencefalografías en carencia de convulsiones clínicas en el recién nacido¹⁰⁷. El fármaco más usado es el fenobarbital, aun cuando hay reportes de que sólo 27% de las convulsiones logran ser controladas inicialmente con este medicamento¹⁰⁶. Otras opciones terapéuticas emergentes son el empleo de medicamentos como el topiramato, que muestra un efecto sinérgico cuando se emplea con la hipotermia terapéutica¹²².

Cuadro 7: MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS NEONATALES

MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS NEONATALES			
FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	PRECAUCIONES
Fenobarbital	20 a 40 mg/kg Mantenimiento 5mg/kg/día.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Depresión respiratoria. ➤ Hipotensión. ➤ Hipotonía. ➤ Hepatotoxicidad. 	Vida media de 43 a 217 hr en primera semana de vida.
Fenitoína	20 mg/kg Mantenimiento 5mg/kg/día.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arritmia. ➤ Hepatotoxicidad. ➤ Reacción local en sitio de infusión 	Variabilidad farmacocinética en primera semana de vida.
Lorazepam	0.05-0.1mg/kg.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Depresión respiratoria. ➤ Hipotensión. 	Mioclónías en pacientes de muy bajo peso al nacer.
Midazolam	0.2 mg/kg Mantenimiento 1mcg/kg/min. Incrementos 0.5-1mcg/kg/min cada 2min hasta 2-5mcg/kg/min.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Depresión respiratoria. ➤ Hipotensión. 	
Levetiracetam	40 a 60 mg/kg IV Mantenimiento 30mg/kg/día.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sedación. ➤ Irritabilidad. 	Información limitada neonatal en dosis y efectos.
Lidocaína	2 mg/kg durante 10 minutos; infusión 6 mg/kg/h por 12 horas; 4 mg/kg/h por 12 horas; y 2mg/kg/h últimas 12 horas.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arritmia. 	Monitoreo cardiaco continuo. Contraindicado en cardiopatía congénita.

CONTROL DEL EDEMA CEREBRAL

El edema de tipo citotóxico implica la evolución clínica en los pacientes con encefalopatía hipóxica isquémica; no obstante, la presentación clínica del edema cerebral con aumento en la presión intracraneana es poco frecuente; el manejo con esteroides (dexametasona) o agentes osmóticos como el manitol no han demostrado pruebas suficientes para establecerse como manejos eficaces actualmente.

Antes ya se ha comentado la importancia del control de líquidos para la prevención del edema cerebral. Actualmente, para evitar mayor lesión se emplean estrategias neuroprotectoras como la hipotermia terapéutica. Ésta ha probado potencializar la erradicación del edema citotóxico, cuando es iniciada 90 minutos posterior al inicio de la isquemia; no obstante, se ha observado que todavía con el inicio tardío, hasta 8.5 horas posterior al evento isquémico, se previene el edema citotóxico ^{123,124}.

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Actualmente hay pruebas clínicas a partir de meta análisis y pruebas controladas aleatorias, de que, en RN a término, con encefalopatía por hipoxia isquemia moderada a grave, el uso de hipotermia moderada, iniciada en las primeras horas luego del nacimiento, disminuye la lesión neuronal y mejora el pronóstico en el neuro-desarrollo a mediano y largo plazo ^{124,125}. En el proceso temporal fisiopatológico de la lesión por hipoxia-isquemia, se conocen dos fases iniciales, consideradas fase primaria y fase secundaria de falla de energía. La falla primaria se caracteriza por reducción del flujo sanguíneo cerebral y oxígeno, al igual que de la glucosa, favoreciendo el metabolismo anaerobio; reducen los compuestos fosforilados de alta energía como ATP, existiendo importante acidosis tisular. Esta falla primaria se relaciona con una cascada oxidativa excitotóxica, caracterizada por una exagerada liberación de neurotransmisores con despolarización de membrana neuronal, favoreciendo el incremento de calcio intracelular, asimismo de sodio y agua, con falla en la regulación osmótica. En la falla secundaria, que se presenta dentro de 6 a 15 horas después de la lesión inicial, no se ve ya un aumento en acidosis cerebral, pero permanece la cascada oxidativa-excitotóxica, apoptosis, inflamación y trastornos en la síntesis proteica ^{109,126}. El intervalo entre la fase primaria y secundaria es sabido como fase latente, y corresponde a la llamada ventana terapéutica, cuya duración se ha calculado en aproximadamente 1 a 6 horas. La fase terciaria se presenta durante meses posterior a la lesión daño inicial y en ella se expresa muerte celular tardía, remodelación cerebral y astrogliosis ^{109,127}.

Es durante la ventana terapéutica donde se da la oportunidad del empleo de hipotermia, con reducción de la temperatura corporal en límites de 33.5 a 35. °C, durante rangos que han sido estudiados de 3 a 72 horas.

Los mecanismos de acción de la hipotermia se resumen en:

1. Disminuye el metabolismo cerebral. Previene el edema y pérdida del potencial de membrana.
2. Reduce el uso de energía.
3. Disminuye la acumulación de aminoácidos citotóxicos y óxido nítrico.
4. Inhibe el factor activador plaquetario y la cascada inflamatoria.
5. Suprime la activación de radicales libres y la peroxidación lipídica
6. Reduce la falla de energía secundaria.
7. Inhibe apoptosis y necrosis.
8. Disminuye la extensión del daño cerebral.

La hipotermia es un tratamiento efectivo y seguro, que muestra poseer efectos neuro-protectores en el seguimiento de pacientes a los 18 meses de edad, y que permanecen durante la infancia. Su implementación junto a nuevas terapias emergentes actualmente en estudio, se espera que logren mejorar el manejo inmediato de los pacientes con encefalopatía y mejorar su pronóstico en el corto y largo plazo.

ELECTROENCEFALOGRAFÍA DE AMPLITUD INTEGRADA (EEG_a) EN LA ELECCIÓN TERAPÉUTICA DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA.

La monitorización de la actividad bioeléctrica cerebral es una ventana al estado funcional de las estructuras encefálicas. Hans Berger, en 1924, fue el primero en detectar la actividad eléctrica cerebral a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo. Desde entonces, la electroencefalografía (EEG) ha mejorado a la par de la tecnología y presenta numerosas variantes. En la actualidad, la EEG es una herramienta fundamental para la evaluación del paciente con patología neurológica¹²⁸.

Las bases de la EEG_a fueron establecidas por Prior y Maynard en la década de 1960, al desarrollar el *Cerebral Function Monitor*® (CFM), que a través de dos electrodos vigilaban la actividad cerebral de pacientes adultos sedados post-operados de cirugía cardiovascular o luego de una resucitación cardiovascular. La tecnología en la EEG_a ha avanzado y ahora el equipo *Olympic Brainz Monitor*® (OBM) acepta monitorear con diferentes modalidades a los recién nacidos (RN) con riesgo neurológico. La EEG_a ha sido aplicada a neonatos desde la década de 1980 y se han estudiado patrones de aEEG hasta los 3.5 meses de vida extrauterina¹²⁹.

Efectivamente, hasta hace una década se consideraba a la EHI como una entidad huérfana de manejo. El uso de la hipotermia como terapia neuroprotectora en los RN ha logrado reducir el impacto deletéreo de la EHI¹³⁰. Luego de un episodio de asfixia el cerebro es el principal órgano blanco, por lo que la vigilancia del estado funcional cerebral permite fundar la eficacia de las intervenciones terapéuticas y neuroprotectoras que se ofrecen a estos pacientes.

BASES FISIOLÓGICAS DE LA ACTIVIDAD BIOELÉCTRICA CEREBRAL DEL RECIÉN NACIDO

La ontogenia de la actividad bioeléctrica cerebral del RN depende de la edad gestacional.

Para simplificar su entendimiento, se divide en dos patrones básicos: patrón discontinuo, que es normal en el RN pretérmino, y patrón continuo, que es normal en el RN a término. El patrón discontinuo presenta una variabilidad de amplitud importante cuando la edad gestacional es menor (Figura 6). La presencia de brotes de actividad eléctrica se aumenta y los periodos silentes o sin actividad reducen en proporción al aumento de la edad gestacional (Figura 7).

El patrón continuo tiene una variabilidad de amplitud que fluctúa entre 5 a 10 μV (máximo 25 μV) y los brotes de actividad eléctrica se presentan de forma más frecuente, dejando periodos silentes más breves (Figuras 6 y 8).

Un elemento muy importante de la ontogenia eléctrica cerebral en el RN es la ausencia o presencia de ciclos sueño-vigilia (CSV). A menor edad gestacional es más evidente la ausencia de CSV. La presencia de variaciones sinusoidales de CSV indica una edad gestacional mayor de 36 semanas (SDG). Aproximadamente a las 33 SDG empiezan a observarse variaciones sinusoidales de 20 a 30 minutos de duración. Una característica a esta edad gestacional es que las caídas de la amplitud mínima (sueño quieto) llegan a ser menores de 5 μV . En el RN a término la amplitud mínima no va más allá de 5 μV y se ve claramente un patrón serpenteante (Figura 9)^{129, 131}.

FIGURA 6: Variabilidad de la amplitud a través de la edad gestacional. A menos edad gestacional hay un ancho de banda más amplio; a mayor edad gestacional hay un ancho de banda más estrecho. Después de las 36 semanas de gestación, la amplitud oscila entre 5 y 10 μV (máximo 25 μV).

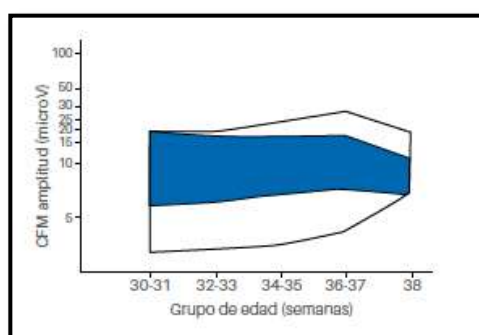
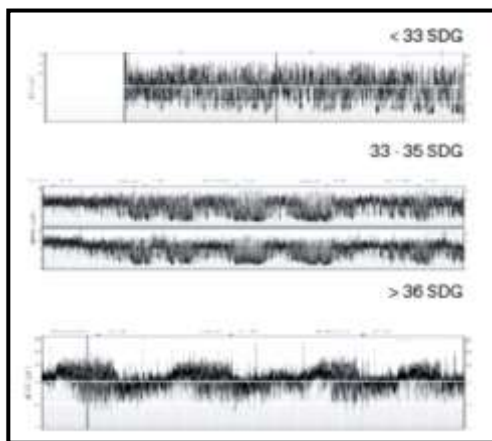


FIGURA 7: Patrón discontinuo. Propio del RN pretérmino. Conformado por brotes de actividad eléctrica de gran variabilidad de amplitud, con periodos “silentes” o sin actividad prolongados.

FIGURA 8: *Patrón continuo.* Perteneciente al RN a término. Los brotes de amplitud oscilan entre 5 a 10 Mv (máximo 25 μ V) y los periodos sin actividad son más breves; es decir, la actividad bioeléctrica es más continua.

FIGURA 9: Ciclo sueño vigilia (CSV) a través de la edad gestacional. Alrededor del término se observa un claro patrón serpenteante.

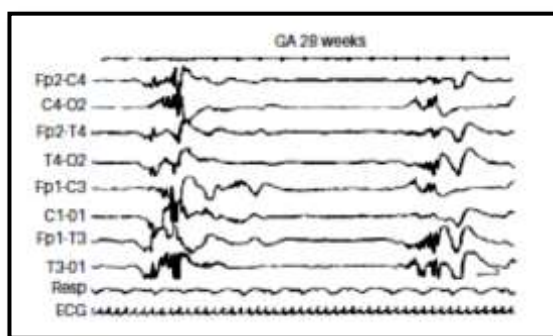


BASES ELECTROFISIOLÓGICAS DEL EEGa

A partir de un trazo de EEG convencional (EEGc), el cual es rectificado –pues sólo tiene amplitud positiva – y comprimido, se consigue un patrón visual que es fácil de reconocer e interpretar. En la EEGa no se grafican todas las variaciones de amplitud del EEGc y el patrón visual semeja estas variaciones (Figura 10). Se dice que es un comprimido del EEGc, debido a que el EEGa corre a una velocidad de 6 cm/h y el EEGc a una de 15 a 30 mm/s. Esta velocidad más lenta logra hacer más evidentes los patrones que son cambiantes a través de la edad gestacional ¹¹⁵.

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

El equipo de EEGa consta de una pantalla digital y un pequeño cabezal montados en un tripie que lo hace totalmente portátil, por lo que se coloca en la cabecera de la cuna (Figura 11). El equipo cuenta con filtros de frecuencia



predeterminados que van de 2 a 15 Hz, lo que elude artefactos por equipo eléctrico circundante a la cuna, por ventilación de alta frecuencia, u otros distractores.

Se colocan de 3 a 5 electrodos, dependiendo si se quiere analizar un trazo de uno o de dos canales; se colocan de acuerdo al sistema internacional 10-20 modificado para RN o través de otra técnica sencilla que se explica más adelante. Se mide de forma continua la impedancia, que representa el grado de adherencia que tiene el electrodo a la piel cabelluda. La pantalla del equipo es semilogarítmica y se pueden ver tres pantallas o áreas: EEGa, impedancia y EEGc. (Figura 12). Los parámetros de temporalidad de la pantalla se muestran en la Figura 13^{129, 131}.

FIGURA 10: La conformación de los patrones visuales del aEEG se obtiene de graficar las variaciones de amplitud del cEEG. No se grafican todas las variaciones, el patrón visual semeja estas variaciones.

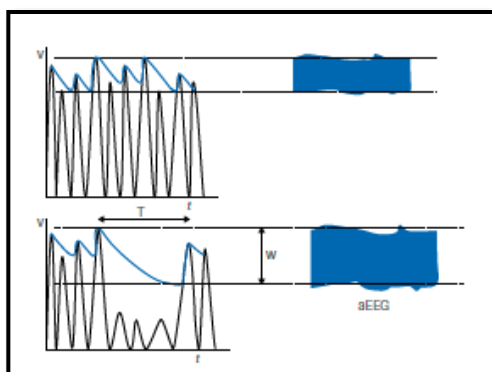


FIGURA 11: Equipo *Olympic Brainz Monitor*® que consta de una pantalla digital montada en un tripié y un pequeño cabezal para colocación de 5 electrodos. El equipo es totalmente portátil y se coloca en la cuna del RN.

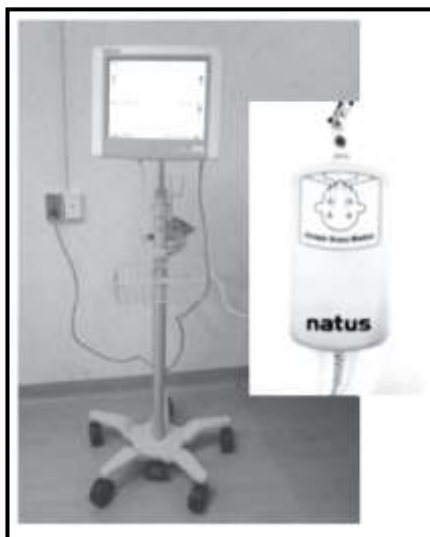


FIGURA 12: A la hora de revisar el trazo de aEEG es importante saber los parámetros a evaluar. En el área superior se observa el trazo de amplitud integrada, el rango de amplitud es semilogarítmica; va de 0 a 5 μV , de 5 a 10 μV , 10 a 25 μV , 25 a 50 μV y el rango máximo es 100 μV . En el área del medio se registra la medición de la impedancia, que idealmente debe ser menor de 10

k Ω . Finalmente, en el área inferior se analiza el trazo de cEEG en busca de los clásicos grafoelementos.



Colocación de electrodos y medición de la impedancia

Los estudios electrofisiológicos han mostrado que la actividad bioeléctrica cerebral del RN se agrupa principalmente en las regiones centro parietales. Este hecho se explica por la mielinización que estas zonas del encéfalo presentan al momento del nacimiento.

La colocación de los electrodos se puede realizar de forma clásica, siguiendo la regla 10 - 20 modificada para RN, para lo cual hay que estar familiarizado con las técnicas de EEG^{129, 131}. La otra forma es a través de una nemotecnia sencilla, que se denomina regla de 3. Inicialmente se deben trazar dos líneas imaginarias, una en la línea media y otra entre las dos orejas, donde estas dos líneas se cruzan es el punto central o vértex. A partir de este punto se aplica la regla de 3, que consiste en medir 3 cm a la izquierda para colocar el electrodo en el punto C3, 3 cm a la derecha para colocar C4, y a 3 cm atrás de C3 y C4 se colocan los electrodos P3 y P4.

En electrofisiología, los números impares se encuentran en el hemisferio izquierdo y los pares en el derecho¹²⁸.

Esto permite lograr una separación intrahemisférica de 3 cm, teniendo un rango que va de 3 a 5 cm y una separación interhemisférica de 6 cm (5 a 8 cm).

Finalmente, se coloca un electrodo de referencia en la línea media, a nivel del límite anterior de implantación del cabello (Figura 13). La colocación de 5 electrodos permite la visualización de los hemisferios derecho e izquierdo de forma independiente, tanto en la modalidad del EEGa como en la del EEGc, (Figura 14).

La medición de la impedancia es indispensable para lograr estudios legibles y útiles para su interpretación; idealmente, se debe tener una impedancia por debajo de 10 k Ω . Esta medición se realiza de forma automática y se puede saber la impedancia de cada uno de los electrodos (Figura 15).

FIGURA 13: Colocación de los electrodos utilizando la *regla de 3*. Se traza una línea imaginaria en la línea media (rayas) y otra pasando por las orejas (puntos), donde se cruzan estas líneas es el punto central o vértex. Después se miden 3 cm a la izquierda y se coloca C3, y 3 cm a la derecha se coloca C4. Finalmente, 3 cm hacia atrás de estos puntos C3 y C4, se encuentran P3 y P4.

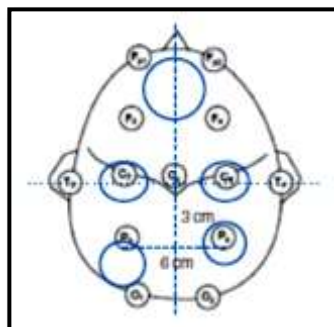
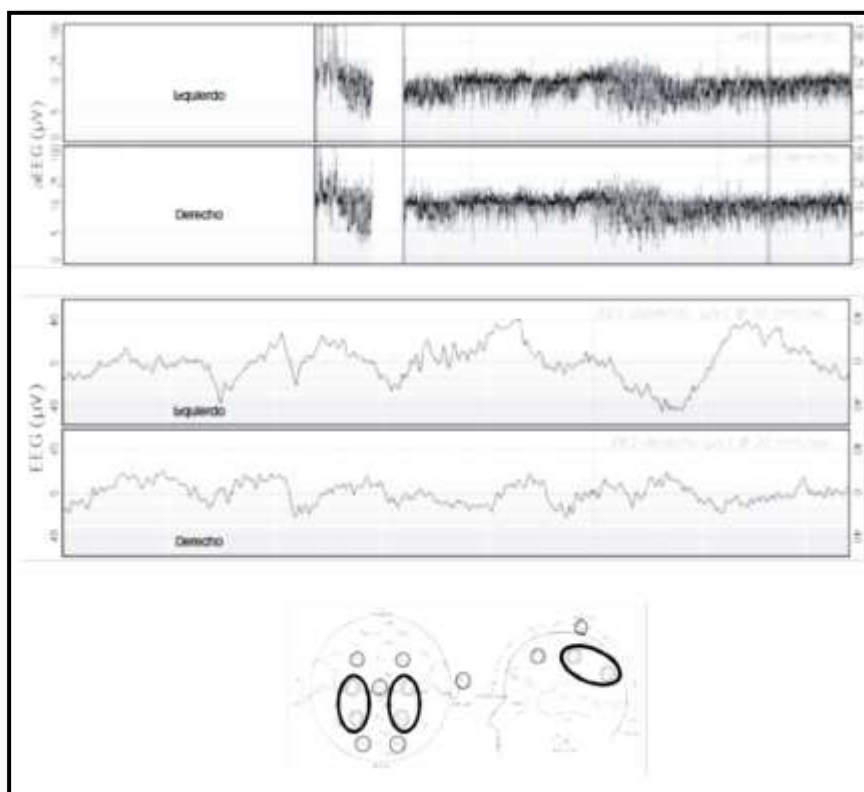


FIGURA 14: La visualización independiente de los hemisferios cerebrales se logra colocando dos electrodos izquierdos (C3 y P3) y dos electrodos derechos (C4 y P4). Esto permite el análisis de la sincronía y simetría interhemisférica.



EEGa en la decisión terapéutica de la EHI

Después de explicar la manera de interpretar los patrones de EEGa, se describe su papel en la decisión del manejo en la EHI, específicamente en RN con EHI y bajo manejo hipotermia.

Se discuten tres aspectos: EEGa como criterio de inclusión para el manejo con hipotermia; evolución del patrón de EEGa durante el procedimiento de hipotermia; y detección de crisis epilépticas en RN sometidos a hipotermia. Estudios con protocolos de hipotermia permiten proponer una discusión con base en hallazgos propios. Se utilizaron criterios de CoolCap® modificados (Apgar menor de 5 a los 5 minutos y clasificación de EHI de García-Alix). Se consideraron como resultado adverso: muerte, discapacidad moderada y discapacidad grave, de acuerdo al puntaje de la escala de Bayley¹³².

Uno de los criterios de inclusión del protocolo de CoolCap® es la persistencia de un patrón anormal de EEGa por más de 30 minutos, antes de la hipotermia. No obstante, la presencia de un patrón normal de EEGa, no excluye al RN del manejo con hipotermia.

Un estudio de Thoresen, indicó un valor predictivo positivo (VPP) de un buen resultado, cuando hay un patrón normal de EEGa en las primeras 6 horas (ventana terapéutica), en el 67% de los RN tratados en normotermia y en 100% de los sometidos a hipotermia.

En otras palabras, uno de cada tres RN con datos clínicos de EHI y un patrón normal de EEGa, al ser tratados con normotermia, tienen un resultado adverso; por consiguiente, es de suponer que si se tratan con hipotermia su pronóstico será mejor¹³³.

Por otro lado, el VPP para un resultado opuesto (muerte o discapacidad) en RN con un patrón anormal de EEGa es de 84% en el grupo de normotermia y de 59% en el de hipotermia. Este hecho confirma el factor modificador de la hipotermia; es decir, aunque el trazo inicial luce mal, no significa que el resultado final será malo (Figura 17)¹³³.

En otro estudio (n=26) se determinó el VPP para un resultado adverso (muerte, discapacidad moderada y grave), de la persistencia de patrones anormales durante las 72 horas del procedimiento de hipotermia. Los resultados demostraron que la persistencia de un patrón anormal en las 36 a 48 horas tuvo un VPP de 80% para un resultado adverso y, si el patrón continuaba anormal en las 48 a 60 horas, el VPP fue de 100% para un resultado adverso. Estos hallazgos son consistentes con los observados por Thoresen¹³².

El riesgo relativo (RR) para resultado opuesto fue de 1.5 y de 2.36 (IC 95%) en las 36 a 48 horas y en las 48 a 60 horas, respectivamente.

Por último, se observa que 65% de los RN con EHI tuvieron crisis subclínicas; es decir, sólo se detectaron por monitorización EEG. Todos los RN con crisis epilépticas, clínicas y subclínicas, recibieron tratamiento antiepiléptico y a través del trazo de EEGa se corroboró la eficacia del mismo por desaparición del patrón de crisis epilépticas. El pronóstico de las crisis epilépticas en RN con EHI manejados con hipotermia selectiva para un resultado opuesto mostró sensibilidad de 33%,

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA. INDICACIONES DE LAS DIFERENTES MODALIDADES CONVENCIONALES

Acorde a varias revisiones, 60% de los recién nacidos (RN) con encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) fallecen y 25 % de los sobrevivientes quedan con algún tipo de discapacidad significativa. En la actualidad, la hipotermia terapéutica se considera un tratamiento efectivo para la EHI ^{132, 133}.

El conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos, moleculares y metabólicos que suceden durante y después de la asfixia neonatal es cada vez mejor, y por ello, la investigación acerca de los recursos terapéuticos neuroprotectores que ayuden a solucionarlo se multiplican. Hace algún tiempo no había un tratamiento efectivo para manejar esta patología; si se establece un proceso asfíctico no había forma alguna de poder detener su evolución hacia una lesión cerebral difusa que dejaba consecuencias graves, o bien, la muerte.

El tratamiento se limitaba a ofrecer cuidados de soporte general, reanimación en la sala de partos y suplementación con oxígeno en caso sea necesario, manejar tempranamente la hipotensión, dar soporte ventilatorio adecuado, eludir la hipertensión, mantener en sangre la concentración de glucosa, un excelente control de la temperatura y uso de fenobarbital para el control de las crisis convulsivas. El uso de eritropoyetina que actúa como antioxidante e interviene en la respuesta inflamatoria, reduce el daño mediado por la reducción del óxido nítrico endógeno.

En suma, tener en general un buen control de los trastornos de esos mecanismos fisiológicos, moleculares y metabólicos, y en la búsqueda por mejorar el pronóstico de esos pacientes, la hipotermia terapéutica se considera como una posibilidad para impedir la evolución hacia la lesión cerebral difusa con las consecuentes secuelas a largo plazo.

Luego de varias revisiones y metaanálisis que incluyen los estudios de Cool-cap NICHD, TOBY, donde se estima la disminución de muerte y discapacidad en 15% a un plazo de 18 a 24 meses, (RR 0.81, IC 95%, 0.71-0.93 P = 0.002) y 12% del total de los RN sometidos a este procedimiento, preservan una función neurológica normal, (RR1.53 IC 95% 1.122-1.93, P = 0.001) en 2010 la American Heart Association (AHA), certifica a la hipotermia como tratamiento del RN con encefalopatía moderada o grave^{133, 134}.

La hipotermia terapéutica consiste en disminuir la temperatura del neonato por medios externos, primero de forma pasiva (Fase de inducción), apagando la cuna radiante y manteniendo la vigilancia de la temperatura rectal cada 15 a 30 minutos, la objetivo inicial en esta etapa es alcanzar 35° a 36°C, y una vez que se ha establecido que el recién nacido cumple con los criterios de inclusión, se inicia la hipotermia de forma activa mediante dispositivos de enfriamiento local o corporal, se busca un enfriamiento entre 32 y 34°C, y sostenerlo durante 72 horas (fase de mantenimiento) y a continuación iniciar el incremento de la temperatura en forma progresiva (fase de recalentamiento).

El procedimiento debe efectuarse en una unidad de cuidados intensivos neonatales con todos los recursos necesarios: personal capacitado y monitorización adecuada, con el fin de limitar riesgos, percibir problemas

concomitantes que ameriten corrección durante el procedimiento y disminuir las complicaciones derivadas del mismo.

La manera de describir el equipo requerido para realizar este procedimiento, así como para efectuar la monitorización y vigilancia que se debe dar durante las 72 horas de duración la enseñaremos a continuación. El uso de este tipo de terapia debe hacerse bajo una estricta vigilancia hora tras hora, teniendo bien estipulados los tiempos de enfriamiento y recalentamiento, así como el comportamiento clínico y paraclínico del paciente.

DESCRIPCIÓN Cool-Cap (Olympic Cool-cap®)

Para llevar a cabo este procedimiento se requiere de un área con instalaciones adecuadas y suficientes para el tratamiento integral del paciente, y contar con el sistema completo que utiliza:

- A. Gorro protector del cuero cabelludo.
- B. Gorro de red por donde circula el agua.
- C. Gorro aislante. Mantiene la temperatura permanente mediante tubos de entrada y salida conectados a un sistema de enfriamiento especial para proporcionar enfriamiento selectivo al cerebro.
- D. Cuna de calor radiante por servo-control, para conservar la temperatura central en niveles seguros.
- E. Sistema de enfriamiento de agua en estado sólido con control de temperatura precisa.
- F. Sondas para monitoreo de temperatura rectal y esofágica, cuya instalación y ubicación debe estar en el sitio adecuado para evitar mediciones incorrectas.
- G. Monitor que registra dichas temperaturas.

Durante la hipotermia terapéutica idealmente se debe mantener intubado y sedado al paciente, con las medidas de soporte que requiera. Tras la agresión que ocasiona la encefalopatía hay edema citotóxico grave; luego de la reperfusión el edema citotóxico puede resolverse transitoriamente, lo cual representa el periodo de ventana terapéutica.

Los mecanismos de neuroprotección mediante la hipotermia terapéutica con Cool-cap están bien documentados: reducción del metabolismo cerebral con la consecuente reducción de utilización de energía, reducción de la pérdida de neuronas, mantener la función sensorial y motora, y conservación de las estructuras del hipocampo, con la consecuente recuperación de la actividad electroencefalográfica.

La hipotermia terapéutica presenta tres fases:

- I. Inducción o enfriamiento pasivo, en la cual se deja en una cuna sin calor radiante para alcanzar una temperatura inicial de 36°C y hasta 35°C; se revisan los criterios de inclusión y luego se da inicio a la hipotermia activa, utilizando el dispositivo antes descrito.

- II. Fase de mantenimiento, en la que se pretende evitar fluctuaciones de la temperatura que provoquen cambios importantes en el metabolismo cerebral.
- III. Fase de recalentamiento, en la cual se aumenta la temperatura entre 0.2 a 0.5°C por hora, hasta alcanzar la normotermia y eludir así la hipertermia.

Existe también el sistema de hipotermia integral o corporal total menos difundida que la hipotermia localizada, pero igualmente útil y reconocida, y que ha aumentado su uso recientemente.

Manta enfriadora (Blanketrol III®)

Cuando la hipotermia terapéutica es de tipo integral, también llamada corporal total, usa las mantas de hipotermia/hipertermia de Blanketrol III®. Es un dispositivo aprobado por la FDA en EUA y consta del siguiente equipo:

- a) Manta conectada a una bomba de circulación para agua. Idealmente debe contarse con dos mantas: una conectada de forma alterna para incrementar el volumen de circulación del agua y eludir cambios rápidos de temperatura durante los periodos de enfriamiento y recalentamiento.
- b) Compresor.
- c) Enfriador y calentador de agua.
- d) Monitor de temperatura trans-esofágica por una sonda que va al tercio medio del esófago.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION PARA HIPOTERMIA TERAPEUTICA

El paciente debe cumplir criterios para poder incluirlo en este tipo de terapia y son los siguientes:

Criterios de inclusión

- A. RN de edad gestacional > o igual a las 35 sem, y < de 6 horas de vida. (Este es un criterio obligatorio).
- B. Peso de 1800 gr. al nacimiento o mayor.
- C. Deben considerarse eventos perinatales que indiquen la posible existencia de asfixia, durante la monitorización hallar datos de un estado fetal inadecuado (alteraciones de flujo del cordón umbilical), presencia de un evento hipóxico agudo, y paro cardiorrespiratorio.
- D. Gasometría de cordón umbilical al nacimiento con pH > o igual a 7.0 o déficit de base mayor o igual a 16 mmol/L; o bien una gasometría venosa en la primera hora de vida con pH de 7.01 a 7.15 y DB de 10 a 15.9 mmol/L.
- E. Apgar a los 10 minutos < 5, o que requiera de reanimación con presión positiva con máscara o cánula endotraqueal durante más de 10 minutos.
- F. Electroencefalograma con trazo mayor a 20 minutos con anomalía de la actividad de base o actividad epiléptica luego de la primera hora de vida.

- G. Convulsiones clínicas o signos de EHI, moderada o grave según clasificación de Sarnat, y que se define con al menos tres de los seis de los criterios mencionados en el Cuadro 8.
- H. Consentimiento informado firmado por los padres.

CUADRO 8: CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ASFIXIA

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA GRAVEDAD DE LA ASFIXIA		
Parámetro a evaluar	Encefalopatía moderada	Encefalopatía grave
Nivel de conciencia	Letargia	Estupor o coma
Actividad espontánea	Disminuida	Ausente
Postura	Flexión de extremidades superiores, y extensión de inferiores	Extensión completa o postura de descerebración
Tono	Hipotonía focal o generalizada	Flacidez
Reflejos primitivos	Succión débil Moro incompleto	Succión ausente Moro ausente
Sistema autónomo	Pupilas mióticas Frecuencia cardíaca con bradicardia Respiración periódica	Pupilas midriáticas Frecuencia cardíaca variable Apnea

Criterios de exclusión a hipotermia:

- A. Menor a 35 semanas de edad gestacional.
- B. Mayor a 6 horas de vida, y si es traslado, 8 horas.
- C. Malformación congénita mayor o cromosomopatía incompatible con la vida.
- D. Restricción del crecimiento intrauterino grave o peso menor de 1800 g.
- E. Falta de consentimiento informado.
- F. RN con patología quirúrgica grave.
- G. Gravedad extrema: bradicardia mantenida, midriasis parálitica, ausencia reflejo corneal.

INDICACIONES

Para empezar, el paciente debe estabilizarse y tener un buen monitoreo de signos vitales y exámenes de laboratorio para resolver los problemas subyacentes a esta patología de forma oportuna, tales como alteraciones de la coagulación, función plaquetaria, equilibrio electrolítico, crisis convulsivas, alteraciones hemodinámicas, etc.

Atención inicial

- A. Reanimación siguiendo las normas del programa Nacional de Reanimación Neonatal.
- B. Conservar saturaciones de O2 entre 88 y 92%.
- C. Conservar normoglucemia.

- D. Ayuno.
- E. Aporte de líquidos adecuado.
- F. Exámenes de laboratorio iniciales, hemograma completo, gasometría con lactato, y glucosa
- G. Radiografía de tórax.
- H. Ultrasonido Transfontanelar.

Iniciar fase I de hipotermia: Hipotermia pasiva e iniciar hipotermia activa con Cool-cap con temperaturas de 35 a 36°C y después 33 a 34°C, respectivamente, de forma sostenida durante 72 horas.

Monitoreo durante la hipotermia

Se debe llevar un monitoreo estricto durante las 72 horas que debe durar el enfriamiento, pero también en los días posteriores y ofrecer seguimiento al egreso del paciente.

1. Signos vitales

- Presión arterial continua mediante línea arterial
- Saturación de oxígeno
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Control estricto de líquidos

2. Neurológico

- EEGa. El monitoreo cerebral continuo o el EEGa idealmente será utilizado desde el ingreso, y seguir con él durante 5 días, con el objetivo de valorar la actividad cerebral durante los períodos de enfriamiento y recalentamiento

3. Exámenes de laboratorio

- Urea, creatinina
- Enzimas hepáticas
- Perfil de Coagulación
- Biometría hemática con recuento plaquetario
- Gasometría
- Electrolitos
- Glucemia

4. Imagen

- Ultrasonido transfontanelar antes del enfriamiento, al término de éste y a los 7 días de vida RMN a los 10 a 14 días de vida.

5. Electrofisiología

- Potenciales evocados auditivos y visuales al alta del paciente.

El soporte ventilatorio debe vigilarse frecuentemente y tratar de mantener parámetros mínimos necesarios si el pulmón es sano; si amerita puede usarse el óxido nítrico. La hipotermia no debe ser interrumpida para manipular al paciente.

Son causas de interrumpir la hipotermia son las coagulopatías que no pueden ser controladas, alteraciones del ritmo cardiaco excepto bradicardia sinusal, o alteración neurológica no detectada al nacimiento que limite la respuesta a la hipotermia.

La fase de recalentamiento debe ser lenta y regular a razón de 0.2°C a 0.5°C por hora.

COMPLICACIONES DEL USO DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Hay mínimos efectos adversos reportados y esperados, tales como trastornos de la coagulación con reducción de las plaquetaria, incremento de la actividad fibrinolítica, prolongación TP y TPTa, hipocalcemia o hipomagnesemia transitorias, hipoglucemia, hiperviscosidad en la sangre, hiperpotasemia, bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR y QT, aumento del riesgo de sepsis y convulsiones en el recalentamiento rápido.

Por lo tanto, la hipotermia terapéutica es el tratamiento de elección para RN con EHI, presenta limitados efectos adversos y puede aplicarse en las unidades de terapia intensiva neonatal que cuenten con el equipamiento, el personal capacitado y donde se pueda llevar un estricto control clínico y paraclínico para obtener los mejores resultados.

3. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

Se entiende que la asfixia perinatal se manifiesta en el recién nacido como la hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por hipoperfusión tisular; dentro del proceso fisiopatológico cabe resaltar que este proceso hipóxico – isquémico es suficientemente grave para hacer un daño cerebral del recién nacido, que luego se caracterizara como la presencia de dificultad para despertar o mantener la vigilia, dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteraciones del tono muscular y de las respuesta motoras, de la reactividad y los reflejos, la capacidad de alimentación y con frecuencia convulsiones.

Se puede identificar los eventos hipóxico isquémicos que dañarían la masa cerebral incluso antes del nacimiento por medio de pruebas de perfil biofísico fetal, test no estresantes y de la misma manera los test estresantes, los cuales nos permite tener el posible diagnostico para así dar un tratamiento básico de apoyo crítico hacia el paciente, conduciéndonos a un plan de preservar una adecuada ventilación, ya que de esa manera se evitarían los cambios metabólicos asociados a hipercapnia e hipocapnia.

Y como es sabido que la vasculatura cerebral es muy sensible a los cambios en la presión parcial del dióxido de carbono (PaCO₂). La hipercapnia conduce a vasodilatación e hiperperfusión cerebral y, recíprocamente, la hipocapnia es un potente mediador de la vasoconstricción cerebral que conduce a una reducción del flujo sanguíneo cerebral que podría asociarse a morbimortalidad neurológica

a largo plazo. La hipocapnia se ha asociado con lesión cerebral en animales y lactantes humanos.

Estudios de experimentación animal han mostrado que la hipocapnia altera el metabolismo energético neuronal e incrementan las proteínas inductoras de apoptosis en la corteza cerebral; además, niveles tanto reducidos como incrementados se han asociado a mayor incidencia de patología cerebral en otras patologías, como la hemorragia intraventricular en RN prematuros; por consiguiente, los niveles de PaCO₂ reducidos podrían incrementar el riesgo de daño cerebral en RN con EHI.

La identificación temprana de hipocapnia por medio de la gasometría arterial, nos permitiría poder pronosticar el avance del proceso hipóxico isquémico, así como las repercusiones en el daño cerebral del neonato, de esta manera al utilizar ventilación asistida se podrían ajustar de mejor manera los parámetros para su tratamiento eficaz.

Al tener evidencia de que la hipocapnia tendría parte del proceso fisiopatológico del paciente hipóxico isquémico nos planteamos el siguiente problema.

¿La presencia de hipocapnia en los neonatos con enfermedad hipóxico isquémica es un factor de morbimortalidad neurológica en el servicio de neonatología en el hospital de Iquitos?

4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACION.

Para el médico pediatra es indispensable el conocimiento de los factores de riesgo de los procesos hipóxico isquémicos para una orientación no solo para una orientación clínica sino también para el pronóstico del mismo, de aquí parte la idea de tener la disposición de estudios que avalen los posibles factores de riesgos, como la presencia de hipocapnia en paciente hipóxico isquémico.

La alta mortalidad del cuadro hipóxico isquémico en recién nacidos nos insta a la investigación de factores predictores de gravedad; por consiguiente la incorporación en la práctica clínica de la concentración sérica de PaCO₂ como factor de morbimortalidad neurológica en neonatos con enfermedad hipóxico isquémica no se ha estudiado en los últimos años lo que hace difícil asimilar de forma crítica el volumen de información disponible en la literatura científica respecto a la importancia y funcionalidad en el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad hipóxico isquémica.

De esta manera es imperativo el contar no solo con una estadística sobre los pacientes con enfermedad hipóxico isquémica, sino el avance para la creación o actualización de las guías de manejo de paciente hipóxico isquémico, orientando de esta manera el tratamiento y el pronóstico.

A partir de este punto de vista y de acuerdo a los objetivos de la investigación, los resultados nos permitirían encontrar un factor de riesgo de gravedad, de esta manera poder plantear soluciones concretas a corto plazo y hacia las complicaciones del daño cerebral por la enfermedad hipóxico isquémico.

La realización de este proyecto además de aportar nuevos conocimientos, no solo estadísticos sino también de manejo clínico de los pacientes con enfermedad hipóxico isquémica, de esta manera mejorar el enfoque terapéutico en la práctica hospitalaria.

En la actualidad no hay estudios aleatorizados y controlados prospectivos con análisis multivariantes o de cohortes que evalúen la relación entre compromiso neurológico y los niveles bajos de PaCO₂ en recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica; por lo tanto, de demostrar esta relación ayudara a prevenir la lesión cerebral y mejorar el neurodesarrollo a futuro.

5. OBJETIVOS:

a. OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la concentración sérica baja de PaCO₂ en los RN con enfermedad hipóxico isquémica como factor de morbimortalidad neurológica en el servicio de Neonatología del Hospital Apoyo Iquitos.

b. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Identificar los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos.
2. Identificar la concentración sérica de PaCO₂, en los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica en el Hospital Apoyo Iquitos.

6. HIPOTESIS

H0: La Hipocapnia en los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica no es un factor de morbimortalidad neurológica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos.

H1: La Hipocapnia en los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica es un factor de morbimortalidad neurológica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos.

7. VARIABLES

Definición conceptual de variable:

7.1. VARIABLES DEPENDIENTES

Recién nacidos con diagnóstico de enfermedad hipóxico-isquémica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos.

7.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

Concentración sérica de PaCO₂.

8. INDICADORES E INDICES

VARIABLES DEPENDIENTES

Presencia de la recién nacidos con diagnóstico de enfermedad hipóxico-isquémica. Es un estado anatomo funcional anormal del sistema nervioso central (SNC) que se produce en el neonato asfíctico durante la primera semana de vida, en el que aparecen signos neurológicos en las primeras

24 horas. Es el síndrome producido por la disminución del aporte de oxígeno o la reducción mantenida del flujo sanguíneo cerebral al encéfalo. Puede ser provocada por una hipoxemia sistémica (asfixia) o una alteración en el transporte del O₂ (anemia aguda).

Nominal.

VARIABLES INDEPENDIENTES

HIPOCAPNIA: Valor del dióxido de carbono (CO₂) disuelto en el plasma sanguíneo arterial menor de 40mmHg.

SI/NO

Nominal

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FUENTE DE VERIFICACIÓN
ENFERMEDAD HIPOXICO ISQUEMICA	Lesión de nacimiento causada por privación de oxígeno y un limitado flujo de sangre al cerebro del bebé durante o cerca del momento del nacimiento.	Paciente con a) Persistencia de valor Apgar < 4 puntos, por más de 5 minutos de vida extrauterina. b) Secuelas neurológicas neonatales inmediatas (convulsiones, hipotonía, coma, leucomalacia periventricular) c) pH < 7.0, en sangre del cordón umbilical o arterial, al nacimiento o durante la primera hora de vida. d) Déficit de base mayor o igual a 12 mmol/Lt. en gases arteriales o del cordón umbilical, de la primera hora de vida.	Datos presentes en la historia clínica	Cualitativa	nominal	Si presente No presente	Ficha de recolección de datos de HCL
HIPOCAPNIA	Valor del dióxido de carbono (CO ₂) disuelto en el plasma sanguíneo arterial menor de 40mmHg.	CO ₂ presente en examen de gases arteriales	Medida CO ₂ Obtenida en AGA	Cuantitativa	ordinal	PCO ₂ <40 PCO ₂ >40	Ficha de recolección de datos de HCL
EDAD GESTACIONAL	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento.	Edad gestacional por examen físico en semanas.	Edad en Semanas	Cuantitativo	Ordinal	Pretermino <37 ss A termino >37 ss	Ficha de recolección de datos de HCL
SEXO	Sexo gonadal expresado fenotípicamente.	Sexo	sexo registrado en historia clínica	Cualitativo	nominal	Masculino Femenino	Ficha de recolección de datos de HCL
SO₂	Medida de la cantidad de oxígeno disponible en sangre.	O ₂ arterial presente en examen de gases arteriales	Medida de saturación obtenida en el AGA	Cuantitativa	ordinal	SO ₂ < SO ₂ >	Ficha de recolección de datos de HCL
Ventilación a Presión Positiva	Es una forma de soporte ventilatorio mecánico que se aplica a través de una máscara facial o nasal, sin uso de dispositivos invasivos sobre la vía respiratoria.	Paciente que haya recibido ventilación a presión positiva invasiva o no invasiva durante su estancia en el servicio de neonatología	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	nominal	Si no	Ficha de recolección de datos de HCL
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FUENTE DE VERIFICACIÓN
pH	Coefficiente que indica el grado de acidez o basicidad	ph arterial presente en examen de gases arteriales		Cuantitativa	Ordinal	Ph < 7.2 Ph > 7.2	

	de una solución acuosa.		Medida obtenida en el AGA				Ficha de recolección de datos de HCL
PaCO2	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial.	PaCO2 arterial presente en examen de gases arteriales	Medida obtenida en el AGA	Cuantitativa	Ordinal	PaCO2 < 40mmHg PaCO2 > 40mmHg	Ficha de recolección de datos de HCL
PaO2	Presión parcial de oxígeno en la sangre arterial	PaO2 arterial presente en examen de gases arteriales	Medida obtenida en el AGA	Cuantitativa	Ordinal	PaO2 < 60 mmHg PaO2 > 60mmHg	Ficha de recolección de datos de HCL
HCO3	Sal de ácido carbónico que participa en el equilibrio acido-base del organismo	HCO3 arterial presente en examen de gases arteriales	Medida obtenida en el AGA	Cuantitativa	Ordinal	HCO3 < 24 mmHg HCO3 > 24 mmHg	Ficha de recolección de datos de HCL
EXCESO DE BASES	Cantidad de base requerida para volver el pH de la sangre de un individuo al valor normal.	EB arterial presente en examen de gases arteriales	Medida obtenida en el AGA	Cuantitativa	Ordinal	EB < 12 mmol/Lt EB > 12 mmol/l	Ficha de recolección de datos de HCL

9. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

9.1. METODO DE INVESTIGACION

SEGÚN EL TIPO DE INVESTIGACION:

Investigación aplicada: Se utilizarán medidas ya estandarizadas para la cuantificación de presencia enfermedad hipóxico isquémica en los neonatos.

De acuerdo a la naturaleza de los valores de las historias clínicas se podría catalogar como una investigación cuantitativa por que predomina el cálculo estadístico de los mismos.

Según el periodo de tiempo hablamos de un estudio retrospectivo ya que utilizarán las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología del hospital apoyo Iquitos entre los años 2016 y 2018.

SEGÚN EL NIVEL DE INVESTIGACION

Nivel Observacional: ya que consistió a la observación de los datos impresos en las diferentes historias clínicas, no se alterara el tiempo o el entorno de los sujetos que ingresaran a la investigación, solo realizando medidas con los datos obtenidos.

Nivel analítico: ya que consistirá en un estudio epidemiológico en el que el análisis del estudio se establecen relaciones entre las variables de hipocapnia relacionada como factor de hacia la encefalopatía hipoxico isquémica, de asociación o de causalidad a gravedad. Así pueden probarse hipótesis específicas previas

SEGÚN EL DISEÑO DE INVESTIGACION

Investigaciones NO experimentales: no se manipulara ninguna variable ya que los datos serán recogidos de historias clínicas ya existentes, se confiara de la veracidad de las mismas.

Un estudio de casos y controles: al ser un estudio observacional, analítico, retrospectivo en el cual los sujetos se seleccionan en función de que tengan (casos) o no tengan (control) encefalopatía hipoxico isquémica con hipocapnia. Una vez seleccionados los individuos en cada grupo, se investiga si estuvieron expuestos o no a hipocapnia y se comparara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la del grupo de controles.

9.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.

9.2.1. Universo Poblacional

Niños hospitalizados en el Hospital Apoyo de Iquitos en el servicio de neonatología con el diagnóstico de Enfermedad Hipoxico Isquémica enero 2016 a enero del 2018.

9.2.2. Tipo y tamaño de muestra:

Al ser un estudio de casos y controles se realizará dos grupos conformados en una proporción de 5:1 (5 controles por cada caso) conformados de la siguiente manera:

CASOS: pacientes hospitalizados en los periodos establecidos, que cumplan los criterios de inclusión y además hayan tenido hipocapnia en el transcurso de su enfermedad (proporción 1)

CONTROLES: pacientes hospitalizados en los periodos establecidos, que cumplan los criterios de inclusión y además no hayan tenido hipocapnia en el transcurso de su enfermedad (proporción 5)

9.2.3. Método de muestreo y Criterios de Inclusión:

- Todos los neonatos nacidos en el Hospital Iquitos en los años 2016 al 2018 con diagnóstico de Enfermedad Hipoxico Isquémica.
- Neonato con peso al nacer mayor o igual a 1500 gramos, y edad gestacional mayor o igual a 32 semanas, estimada esta última por métodos de Capurro o Ballard.
- Neonato con peso al nacer mayor o igual a 1500 gramos, y edad gestacional mayor o igual a 32 semanas, estimada esta última por métodos de Capurro o Ballard.
- Además de 2 o más criterios, de cualquiera de los siguientes:
 - a) Persistencia de valor Apgar < 4 puntos, por más de 5 minutos de vida extrauterina.
 - b) Secuelas neurológicas neonatales inmediatas (convulsiones, hipotonía, coma, leucomalacia periventricular)
 - c) pH < 7.0, en sangre del cordón umbilical o arterial, al nacimiento o durante la primera hora de vida.
 - d) Déficit de base mayor o igual a 12 mmol/Lt. en gases arteriales o del cordón umbilical, de la primera hora de vida.
 - e) Disfunción de múltiples sistemas confirmada por laboratorios.
 - f) Ventilación a presión positiva (VPP) por más de un minuto.

9.2.4 Criterios de Exclusión:

- Recién nacidos que no cumplan con los criterios de Enfermedad Hipoxico Isquémica.
- Recién nacido vivo con malformación congénita letal.
- Patologías que causen acidosis metabólica como: enfermedad de membrana hialina, errores innatos del metabolismo, sepsis, etc.
- Caso sin expediente completo. Se tomó como expediente completo a aquel que presentó: número de registro clínico, datos generales del paciente, nota de ingreso médico, notas de evolución, órdenes médicas, hoja de laboratorios clínicos y exámenes especiales y nota de egreso o defunción.
- Caso en el que no se encontró el expediente en archivo

9.3. PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

La metodología de recolección de datos se realizará de la siguiente manera:

1. Se solicitará al director de la Escuela de Post grado de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana (UNAP), el documento en el cual acredita la autorización para la revisión y ejecución de la investigación.
2. Se solicitará autorización del director del Hospital Apoyo Iquitos, jefatura del departamento de pediatría, jefatura del servicio de pediatría, jefatura de enfermeras del área de pediatría y jefatura del servicio de neonatología.
3. El estudio se iniciará con estructuración de una ficha para recolección de datos, esta es propia del autor.
4. Se identificará el total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusion del estudio para poder separar la muestra completa, realizando el muestreo correspondiente
5. Se revisará exhaustivamente el cumplimiento de los exámenes laboratoriales pertinentes para la realización de la investigación.
6. Se procederá a rellenar la ficha de recolección de datos está en propia del autor (anexo 01) en la cual muestra las variables de estudio, así como características de los pacientes a investigar.
7. Se realizará un control de calidad de las fichas antes de ser procesadas para su análisis.
8. La recolección de la información tendrá un aproximado de 6 meses, la recolección de datos estará a cargo del investigador. Se realizará todos los días y en horario de trabajo y feriados.
9. El investigador hará uso del uniforme institucional y la identificación, así mismo la cordura del caso para con el paciente y el personal que labora en la institución.
10. Luego de la recolección de datos se procesará sistemáticamente la información para su análisis e interpretación respectiva en programa Microsoft Excel 2016, con los datos de las fichas revisadas, lo cual estará ya listo para su análisis estadístico.

Técnica

Muestreo aleatorio: se utilizará el total de casos que se puedan encontrar de ahí se partirá a realizar la proporción de 5:1 (5 controles por cada caso para refuerzo probabilístico), una vez obtenido el número necesario se partirá de ahí a realizar un muestreo aleatorio a partir de los controles de esta manera todos los elementos que lo componen tienen exactamente la misma posibilidad de ser elegidos. Estos elementos son seleccionados de forma azarosa por medio de números aleatorios.

Luego de tener una plantilla de base de datos en Microsoft Excel 2016 se procederá a poner en una base de datos de SPSS 21 en el cual se harán las medidas estadísticas pertinentes (descriptivas y analíticas)

10.- ASPECTOS ETICOS Y BIOETICOS

Como en toda investigación se debe tener en cuenta los aspectos éticos siguientes. Primero es indispensable que el padre o la madre o ambos padres deben ser informados sobre el estudio para con sus recién nacido y que no ponen en riesgo la salud.

Además, existe la confidencialidad de los datos.

El presente estudio no arriesga la integridad física del paciente ni altero el curso natural de su vida, ya que la información necesaria se obtuvo de sus respectivos expedientes clínicos, por lo que se considera de categoría I.

Al consultar los expedientes clínicos, no se puso en duda la capacidad y ética profesional de los médicos implicados en la atención de los pacientes incluidos, así como también se respetó al centro asistencial en el cual laboran, reservándose posiciones ideológicas que alteren o atenten contra el prestigio de su funcionamiento como institución prestadora de salud a nivel público.

MATRIZ DE CONSISTENCIA:

TITULO	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
<p align="center">HIPOCAPNIA COMO FACTOR DE MORBIMORTALIDAD NEUROLOGIA EN RECIEN NACIDOS CON ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICO EN EL HISPITAL APOYO IQUITOS</p>	<p>OBJETIVOS: OBJETIVO GENERAL: 1. Determinar la concentración sérica baja de PaCO₂ en los RN con enfermedad hipóxico isquémica como factor de morbimortalidad neurológica en el servicio de Neonatología del Hospital Apoyo Iquitos.</p> <p>OBJETIVO ESPECIFICOS: 1. Identificar los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos. 2. Identificar la concentración sérica de PaCO₂, en los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica en el Hospital Apoyo Iquitos.</p>	<p>HIPOTESIS: H0: La Hipocapnia en los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica no es un factor de morbimortalidad neurológica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos. H1: La Hipocapnia en los recién nacidos con enfermedad hipóxico isquémica es un factor de morbimortalidad neurológica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos.</p>	<p>VARIABLES: Definición conceptual de variable: VARIABLES DEPENDIENTES Recién nacidos con diagnóstico de enfermedad hipóxico-isquémica en el servicio de neonatología del Hospital Apoyo Iquitos. VARIABLES INDEPENDIENTES Concentración sérica de PaCO₂.</p>	<p>Muestreo aleatorio: se utilizara el total de casos que se puedan encontrar de ahí se partirá a realizar la proporción de 5:1 (5 controles por cada caso para refuerzo probabilístico), una vez obtenido el número necesario se partirá de ahí a realizar un muestreo aleatorio a partir de los controles de esta manera todos los elementos que lo componen tienen exactamente la misma posibilidad de ser elegidos. Estos elementos son seleccionados de forma azarosa por medio de números aleatorios.</p> <p>Luego de tener una plantilla de base de datos en Microsoft Excel 2016 se procederá a poner en una base de datos de SPSS 21 en el cual se harán las medidas estadísticas pertinentes (descriptivas y analíticas)</p>

11.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TAREAS	FECHA FINAL	01/07/18	01/08/18	01/01/18	01/02/19	03/04/19
Proyecto						
Presentación del proyecto	01/07/2018					
Aprobación del proyecto	02/07/2018					
Inicio recolección de datos						
Permiso de la institución	04/07/2018					
Desarrollo						
Requisitos técnicos administrativos	06/07/2018					
Desarrollo de base de datos	07/07/2018					
Operaciones						
operacionalización de variables	01/02/19					
Resultados primarios	30/01/19					
Análisis de resultados	15/02/19					
Revisión de resultados	01/03/19					
Presentación final	15/03/19					
Levantamiento de observaciones	01/04/19					
Trabajo finalizado	01/05/19					

12.- PRESUPUESTO

RUBRO	ESPECÍFICA DE GASTOS	MEDIDA	COSTO UNITARI O	CANTIDAD	COSTO TOTAL(S/.)
Recursos humanos	2.3.27.2 99				
Investigadores		Actividad	0	1	0
Digitador		Actividad	0	1	0
Análisis de datos		Actividad	600	1	600
Materiales de oficina	2.3.15.12				
Papel A4		Millar	50	4	200
Lápices		Caja	4	15	60
Cuaderno de registro		Unidad	2	10	20
Tinta impresora	2.3.15.11	Unidad	100	6	600
Transporte	2.3.21.2 99				
Movilidad		Actividad	4	200	800
Otros recursos	2.3.22.44				
Internet		Horas	2.00	100	200
Impresiones y/o fotocopias		Copias	0.10	300	300
Anillados		Unidad	5	20	100
TOTAL					3080

13.- REFERENCIA BIBLIOGRAFIA

1. Klinger G., Beyene J., Shah P., Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(1): F49-52.
2. Nadeem M., Murray D., Boylan G., Dempsey EM., Ryan CA. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2010; 27(5): 361-5.
3. Pappas A., Shankaran S., Laptook AR., Langer JC., Bara R., Ehrenkranz RA., et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011; 158(5): 752-8.e1.
4. American College of Obstetricians and Gynecologist and American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive summary. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(4): 780-1.
5. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ.* 1999; 319(7216): 1054-9.
6. American College of Obstetricians and Gynecologist and American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive summary. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(4): 780-1.
7. Nelson KB., Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child.* 1991; 145(11): 1325-31.
8. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014; 123:896.
9. NHS Litigation Authority. Factsheet 2: financial information. London: National Health Service Litigation Authority; July 2013 [acceso Julio 2013]. Disponible en: <http://www.nhs.uk/currentactivity/Documents/NHS%20LA%20Factsheet%20%20-20financial%20information%202012-13.pdf>
10. Esqué MT., Baraibar R., Figueras J., Maurí E., Moretones MG., Padula C., et al. Estudio multicéntrico sobre asfixia neonatal. *An Esp Pediatr.* 1985; 23(8): 542-50.
11. García-Alix A., Martínez Biarge M. Incidencia y Prevalencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal: necesidad de regionalizar y centralizar los programas de hipotermia moderada sostenida en el recién nacido con EHI. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71: 319-26.
12. Tenorio V., Alarcón A., García-Alix A., Arca G., Camprubí M., Agut T., et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *An Pediatr (Barc).* 2012; 77(2): 88-97.
13. Fattuoni C, Palmas F, Noto A, Fanos V, Barberini L. Perinatal Asphyxia: A Review from a Metabolomics Perspective. *Molecules.* 2015; 20:7000-16. doi: 10.3390/molecules20047000.
14. Shankaran S. Hypoxic-ischemic Encephalopathy and Novel Strategies for Neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2012; 39: 919-921.
15. Cross JL, Meloni BP, Bakker AJ, et al. Modes of neuronal calcium entry and homeostasis following cerebral ischemia. *Stroke Res Treat.* 2010; 2010:316862.
16. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, et al. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res.* 2001; 49:735-41.
17. Hagberg H, Edwards AD, Groenendaal F. Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiol Dis.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2015.09.011>.
18. Fraser M, Bennet L, van Zijl PL, et al. Extracellular amino acids and peroxidation products in the periventricular white matter during and after cerebral ischemia in preterm fetal sheep. *J Neurochem.* 2008; 105:2214-23.
19. Wei G, Dawson VL, Zweier JL. Role of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in nitric oxide generation in the brain following cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1455:23-34.

20. Schild L, Keilhoff G, Augustin W, et al. Distinct Ca²⁺ thresholds determine cytochrome c release or permeability transition pore opening in brain mitochondria. *FASEB J*. 2001; 15:565–7.
21. Drury PP, Gunn ER, Bennet B, Gunn AJ. Mechanisms of Hypothermic Neuroprotection. *Clin Perinatol*. 2014; 41:161–75.
22. Graham EM, Sheldon RA, Flock DL, et al. Neonatal mice lacking functional Fas death receptors are resistant to hypoxicischemic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2004; 17:89–98.
23. Iwata O, Iwata S, Bainbridge A, et al. Supra- and sub-baseline phosphocreatine recovery in developing brain after transient hypoxia-ischaemia: relation to baseline energetics, insult severity and outcome. *Brain*. 2008; 131:2220–6.
24. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci*. 2014; 8:40.
25. Nagel S, Su Y, Horstmann S, et al. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat: effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase. *Brain Res*. 2008; 1188:198–206.
26. Bennet L, Roelfsema V, Pathipati P, Quaedackers JS, Gunn AJ. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near-infrared spectroscopy in preterm fetal sheep. *J Physiol*. 2006;572(pt 1):141-154.
27. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol*. 2012; 11:556–66. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70058-3.
28. Bennet L, Tan S, Van den Heuvel, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol*. 2012; 71:589-600.
29. Douglas-Escobar M, Wess MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A Review for the Clinician. *JAMA Pediatrics*. 2015; 169:397-403.
30. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Zhang JH. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2015; 16:22368-401.
31. Moretti R, Pansiot J, Bettati D, Strazielle N, Ghersi-Egea JF, Damante G, Fleiss B, Titomanlio L, Gressens P. Blood-brain barrier dysfunction in disorders of the developing brain. *Frontiers in neuroscience*. 2015; 9:1-15.
32. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol. Dis*. 2004; 16:1–13.
33. Saunders NR, Liddel S A, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the developing brain. *Front Pharmacol*. 2012; 3:46. doi: 10.3389/fphar.2012.00046.
34. Liu J, Jin X, Liu KJ, Liu W. Matrix metalloproteinase-2-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood brain barrier damage in early ischemic stroke stage. *J Neurosci*. 2012;9: 3044–57.
35. Semenza GL. Vascular responses to hypoxia and ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30, 648–52.
36. Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol*. 2001;156, 965–76.
37. Fischer S, Wiesnet M, Renz D, Schaper W. (H₂O₂ induces paracellular permeability of porcine brain-derived microvascular endothelial cells by activation of the p44/42 MAP kinase pathway. *Eur J Cell Biol*. 2005;84, 687–97.
38. Coisne C, Engelhardt B. Tight junctions in brain barriers during central nervous system inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:1285-303.
39. Labus J, Hackel S, Lucka L, Danker K. Interleukin-1 β induces an inflammatory response and the breakdown of the endothelial cell layer in an improved human THBMEC-based in vitro blood-brain barrier model. *J Neurosci Methods*. 2014;228:35-45.
40. McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol* 2004;28, 425-32.
41. Pitcher JB, Riley AM, Ridding MC. Children born preterm have reduced long term depression (LTD)-like neuroplasticity. *J Dev Orig Health Dis*. 2011;2:S145.

42. Thomason ME, Yoo DJ, Glover GH, et al. BDNF genotype modulates resting functional connectivity in children. *Front Hum Neurosci.* 2009; 3:55.
43. Malamitsi-Puchner A, Economou E, Rigopoulou O, et al. Perinatal changes of brain-derived neurotrophic factor in pre- and fullterm neonates. *Early Hum Dev.* 2004; 76:17–22.
44. Ma Q, Zhang L. Epigenetic Programming of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Prog Neurobiol.* 2015; 0:28-48.
45. Sauvageot CM, Stiles CD. Molecular mechanisms controlling cortical gliogenesis. *Curr Opin Neurobiol.* 2002; 12:244–9
46. Nguyen S, Meletis K, Fu D, Jhaveri S, Jaenisch R. Ablation of de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in the nervous system leads to neuromuscular defects and shortened lifespan. *Dev Dyn.* 2007; 236:1663–76.
47. Vangeison G, Rempe DA. The Janus-faced effects of hypoxia on astrocyte function. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry.* 2009; 15:579–88.
48. Rees S, Harding R, Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int J Dev Neurosci.* 2011; 29:551–63. [PubMed: 21527338]
49. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Frontiers in physiology.* 2012; 3:424.
50. Miquerol L, Langille BL, Nagy A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. *Development.* 2000; 127:3941–6
51. Zhao BQ, Wang S, Kim HY, Storrie H, Rosen BR, Mooney DJ, Wang X, Lo EH. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nature medicine.* 2006; 12:441-5.
52. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, Bruggen N, Chopp M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *The Journal of clinical investigation.* 2000; 106:829–38.
53. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell.* 2007; 128:693–705.
54. Rossig L, Urbich C, Bruhl T, Dernbach E, Heeschen C, Chavakis E, Sasaki K, Aicher D, Diehl F, Seeger F, Potente M, Aicher A, Zanetta L, Dejana E, Zeiher AM, Dimmeler S. Histone deacetylase activity is essential for the expression of HoxA9 and for endothelial commitment of progenitor cells. *J Exp Med.* 2005; 201:1825–35.
55. Trollmann R, Rehrauer H, Schneider C, Krischke G, Huemmler N, Keller S, Rascher W, Gassmann M. Late-gestational systemic hypoxia leads to a similar early gene response in mouse placenta and developing brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299: R1489–99
56. Lei Z, Li B, Yang Z, Fang H, Zhang GM, Feng ZH, Huang B. Regulation of HIF-1alpha and VEGF by miR-20b tunes tumor cells to adapt to the alteration of oxygen concentration. *PloS one.* 2009; 4: e7629.
57. Luo W, Chang R, Zhong J, Pandey A, Semenza GL. Histone demethylase JMJD2C is a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 that is required for breast cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012;109: E3367–76.
58. Shen J, Xia W, Khotskaya YB, Huo L, Nakanishi K, Lim SO, Du Y, Wang Y, Chang WC, Chen CH, Hsu JL, Wu Y, Lam YC, James BP, Liu X, Liu CG, Patel DJ, Hung MC. EGFR modulates microRNA maturation in response to hypoxia through phosphorylation of AGO2. *Nature.* 2013; 497:383–7.
59. O'Brien FE, Iwata O, Thornton JS, et al. Delayed whole body cooling to 33 to 35_C and the development of impaired energy generation consequential to transient cerebral hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Pediatrics.* 2006;117:1549–58.50.
60. Liu X, Tooley J, Løberg EM, et al. Immediate hypothermia reduces cardiac troponin I after hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn pigs. *Pediatr Res.* 2011;70:352–6.

61. Ruth V, Widness JA, Clemons G, Raivio KO. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr.* 1990;116:950-54.
62. Siren AL, Fasshauer T, Bartels C, Ehrenreich H. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural and functional variants in the nervous system. *Neurotherapeutics.* 2009;6:108-27.
63. Shen Y, Yu HM, Yuan TM, Gu WZ, Wu YD. Erythropoietin attenuates White matter damage, proinflammatory cytokine and chemokine induction in developing rat brain after intrauterine infection. *Neuropathology.* 2009;29:528-35.
64. Kawakami M, Iwasaki S, Sato K, Takahashi M. Erythropoietin inhibits calcium induced neurotransmitter release from clonal neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;279:293-7.
65. Wang L, Zhang Z, Zhang R, et al. Erythropoietin up-regulates SOCS2 in neuronal progenitor cells derived from SVZ of adult rat. *Neuroreport.* 2004;15:1225-9.
66. Reiter RJ; Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A Review. *J Biomed Sci.* 2000;7: 444–58.
67. Fu J, Zhao SD, Liu HJ, Yuan QH, Liu SM, Zhang YM, Ling EA, Hao AJ. Melatonin promotes proliferation and differentiation of neural stem cells subjected to hypoxia in vitro. *J. Pineal Res.* 2011;51:104–12.
68. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mashad AR. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015 ;35:186-91.
69. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, Barberi S, Cordaro S, Barberi I. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: Reduction by melatonin. *J. Pineal Res.* 2001;31:343–9.
70. Alconada DA, Alvarez A, Lacaille J, Hilario E. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia. *Histol Histopathol.* 2012; 27:771-83
71. Alconada DA, Alvarez A, Arteaga O, Martínez-Ibarguen, Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci.* 2013; 14:9379-95.
72. Kaur C, Sivakumar V, Lu J, Tang FR, Ling EA. Melatonin attenuates hypoxia-induced ultrastructural changes and increased vascular permeability in the developing hippocampus. *Brain Pathol.* 2008; 18:533-47.
73. Eskiocak S, Tutunculer F4, Basaran UN, Taskiran A, Cakir E. The Effect of melatonin on protein oxidation and nitric oxide in the brain tissue of hypoxic neonatal rats. *Brain Dev.* 2007; 29:19–24.
74. Tutunculer F, Eskiocak S, Basaran UN, Ekuclu G, Ayvaz S, Vatansever U. The protective role of melatonin in experimental hypoxic brain damage. *Pediatr Int.* 2005; 47:434–9.
75. Miller SL, Yan EB, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Walker DW. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion. *Dev Neurosci.* 2005; 27:200–10.
76. Wang X, Zhu S, Pei Z, Drozda M, Stavrovskaya IG, Del Signore SJ, Cormier K, Shimony EM, Wang H, Ferrante RJ, et al. Inhibitors of cytochrome c release with therapeutic potential for huntington's disease. *J Neurosci.* 2008;28:9473–85.
77. Alvira D, Tajés M, Verdaguer E, Acuna-Castroviejo D, Folch J, Camins A, Pallas M. Inhibition of the cdk5/p25 fragment formation may explain the antiapoptotic effects of melatonin in an experimental model of parkinson's disease. *J Pineal Res.* 2006;40:251-8.
78. Jang MH, Jung SB, Lee MH, Kim CJ, Oh YT, Kang I, Kim J, Kim EH. Melatonin attenuates amyloid beta25–35-induced apoptosis in mouse microglial BV2 cells. *Neurosci Lett.* 2005;380: 26–31.
79. Sun FY, Lin X, Mao LZ, Ge WH, Zhang LM, Huang YL, Gu J. Neuroprotection by melatonin against ischemic neuronal injury associated with modulation of DNA damage and repair in the rat following a transient cerebral ischemia. *J Pineal Res.* 2002;33:48–56.
80. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Uberos-Fernandez J, Moreno-Madrid F, Acuna-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may

- be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics*. 2007;38: 122-5.
81. Bilici D, Akpınar E, Kiziltunc A. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. *Pharmacol Res*. 2002;46:133–9.
 82. Jimenez-Ortega V, Cano P, Cardinali DP, Esquifino AI. 24-Hour variation in gene expression of redox pathway enzymes in rat hypothalamus: Effect of melatonin treatment. *Redox Rep*. 2009;14:132–8
 83. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann NY Acad Sci*. 2000;917:376–86.
 84. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: Multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine*. 2005;27:119–30.
 85. David HN, Haelewyn B, Rouillon C, et al. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats subjected to transient cerebral ischemia. *FASEB J*. 2008;22:1275-86.
 86. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD, Mehmet H, Edwards AD, Franks NP, Maze M. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2005;58:182-93.
 87. Follett PL, Deng W, Dai W, Talos DM, Massillon LJ, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: A protective role for topiramate. *J Neurosci*. 2004;24:4412–20.
 88. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia*. 2000;41: 35–9.
 89. Kudin AP, Debska-Vielhaber G, Vielhaber S, Elger CE, Kunz WS. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45:1478-87.
 90. Ozyener F, Cetinkaya M, Alkan T, Goren B, Kafa IM, Kurt MA, Koksall N. Neuroprotective effects of melatonin administered alone or in combination with topiramate in neonatal hypoxicischemic rat model. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30:435–44.
 91. Noh MR, Kim SK, Sun W, Park SK, Choi HC, Lim JH, Kim, IH, Kim HJ, Kim H, Eun BL. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol*. 2006;201:470–8.
 92. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres, AM, Luciano AA, Ramirez Kitchen CM, Funderburg N, Mesiano S, Bernstein HB. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: A novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol*. 2012;188:6338–46.
 93. Shokry M, Elsedfy GO, Bassiouny MM, Anmin M, Abozid H. Effects of antenatal magnesium sulfate therapy on cerebral and systemic hemodynamics in preterm newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:801-6.
 94. Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, Juul SE, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: A systematic review. *Dev Neurosci*. 2014; 36:73–82.
 95. Greenwood K, Cox P, Mehmet H, Penrice J, Amess PN, Cady EB, Wyatt JS, Edwards AD. Magnesium sulfate treatment after transient hypoxia-ischemia in the newborn piglet does not protect against cerebral damage. *Pediatr Res*. 2000;48:346–50.
 96. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R, Goland R, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with als can be differentiated into motor neurons. *Science*. 2008;321:1218–21.
 97. Liao Y, Cotten M, Tan S, Kurtzberg J, Cairo MS. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:890–900.
 98. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2014;164:973-9.
 99. Kaandorp, JJ, van Bel F, Veen S, Derks JB, Groenendaal F, Rijken M, Roze E, Venema MM, Rademaker CM, Bos AF, et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after

- moderate perinatal asphyxia: Follow-up of two randomized controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97: 162-6.
100. Kaandorp JJ, Benders MJ, Schuit E, Rademaker CM, Oudijk MA, Porath MM, Oetomo SB, Wouters MG, van Elburg RM, Franssen MT, et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: A novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo controlled trial. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:216–23.
 101. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD001240.
 102. Hunt R, Osborn D. Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003484.
 103. Schuch CP, Diaz R, Deckmann I, Rojas JJ, Deniz BF, Pereira LO. Early environmental enrichment affects neurobehavioral development and prevents brain damage in rats submitted to neonatal hypoxia-ischemia. *Neurosci Lett.* 2016;617:101-7.
 104. Pallas M, Porquet D, Vicente A, Sanfeliu C. Resveratrol: new avenues for a natural compound in neuro- protection. *Curr Pharm Des.* 2013;19:6726–31.
 105. Arteaga O, Revuelta M, Urigüen L, Álvarez A, Montalvo A, Hilario E, Pretreatment with Resveratrol Prevents Neuronal Injury and Cognitive Deficits Induced by Perinatal Hypoxia-Ischemia in Rats. *PLoS ONE* 10(11): e0142424. doi:10.1371/journal.pone.0142424.
 106. West T, Atzeva M, Holtzman DM. Pomegranate polyphenols and resveratrol protect the neonatal brain against hypoxicischemic injury. *Dev Neurosci.* 2007; 29(4–5):363–72.
 107. Pérez-Mato M, Iglesias-Deus A, Rujido S, da Silva-Candal A, Sobrino T, Couce ML, Fraga JM, Castillo J, Campos F. Potential protective role of endogenous glutamate-oxaloacetate transaminase against glutamate excitotoxicity in fetal hypoxicischaemic asphyxia. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:57-62.
 108. Juul SE, Ferriero DM. Pharmacologic Neuroprotective Strategies in Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol.* 2014;41:119-31.
 109. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. A Review for the Clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169:397-403.
 110. Perlman J. *Neurología: preguntas y controversias en Neonatología.* 2011. 1era Ed. Buenos Aires. Journal. pp 76-84.
 111. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn.* 2001; ed 4th. Philadelphia. PA: WB Saunders.
 112. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do Hyperoxaemia and hipocapnia add the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed.* 2005;90(1):F49-F52.
 113. Goprerud JM, Mishra OP, Delivoria-Papadoupoulous M. Brain cell membrane dysfunction following acute asphyxia in newborn piglets. *Biol Neonate.* 1992;61:33-41.
 114. Tataranno ML, Perrone S, Bounocore G. Plasma Biomarkers of Oxidative Stress in Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol.* 2015;42:529-39.
 115. Mishra OP, Papadoupoulous D. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res Bull* 1999;48:233-8.
 116. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004337.
 117. McGowan JE, Perlman JM. Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol.* 2006;33:183-96.
 118. Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 2009;168:833-8.
 119. Salhab W, Wyckoff M, Laptook AR and Perlman JM: Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics.* 114:2004;361-6.

120. Dzhala V, Ben-Ari Y and Khazipov R: Seizures accelerate anoxia-induced neuronal death in the neonatal rat hippocampus. *Ann Neurol.* 48:2000;632-40.
121. Holmes GL, Gairsa JL, Chevassus AL, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol.* 1998;44:845-57.
122. Filippi L, la Marca G, Florini P, et al. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia.* 2009;50:2355-61.
123. Gunn AJ, Gunn TR, de Hann HH, et al. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997;99:248-56.
124. Paul P, Drury, Eleanor R, Gunn, Laura Bennet, Alistair J, Gunn. Mechanisms of Hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2014;41:161-75.
125. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F398-404.
126. Shankaran S. Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2012; 39:919-29.
127. Bennet L, Tan S, Van den Heuvel, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol.* 2012; 71:589-600.
128. Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology.* 3ª Edición. Churchill Livingstone Inc. 1992.
129. Hellström-Westas L, de Vries L, Rosen I. Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn. 2ª Edición. Informa UK Ltd. 2008.
130. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu Xun, S, de Vries L. Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants with Asphyxia. *Pediatrics.* 2010;126; e131-e139.
131. Hellstrom-Westas L, Rosen I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews.* 2006;7:e76-e87.
132. Novoa JM, Milad MA, Fabres J, et al. Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Revista Chilena de Pediatría.* 2012; 83:492-501.
133. Martínez C, Pouso C, Borbonet D, et al. Neuroprotección mediante hipotermia moderada en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Pediatr Urug.* 2011; 82(3).
134. Sabir H, Cowan FM. Prediction of outcome methods assessing short- and long-term outcome after therapeutic hypothermia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2015; 20:115-21.
135. Saiba E, Fakhri N, Debillon T. Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2015; 20:80-6.
136. Ballot DE. Enfriamiento para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica: Comentario de la BSR. La Biblioteca de Salud Reproductiva, OMS; Ginebra, Oct. 2010.
137. Blanco D, García-Alix A, Valverde E. et al. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *Ann Pediatr (Barc).* 2011; 75: e1-341. e-20.
138. Klinger G., Beyene J., Shah P., Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(1): F49-52.
139. Pappas A., Shankaran S., Lupton AR., Langer JC., Bara R., Ehrenkranz RA., et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011; 158(5): 752-8. e1.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**HIPOCAPNIA COMO FACTOR DE MORBIMORTALIDAD
NEUROLÓGICA EN NEONATOS CON ENFERMEDAD HIPOXICO
ISQUEMICA EN EL HOSPITAL IQUITOS**

1) Datos Generales

- a) Nombre del Paciente:
- b) HC:
- c) Fecha de Nacimiento:
- d) Tipo de parto:
- e) Edad Gestacional:
- f) Sexo:
- g) Servicio:

2) Examen Físico:

- a) FC:
- b) FR:
- c) T°:
- d) SO₂:
- e) Peso:
- f) Talla:
- g) Necesidad de VPP:
- h) Apgar:
- i) Convulsiones:
- j) Hipotonía:
- k) Leucomalacia periventricular:

3) Laboratorio:

Aga:

- a) pH:
- b) PaO₂:
- c) PaCO₂:
- d) HCO₃:
- e) EB:

4) Diagnóstico:

5) Observaciones:

6) Fecha: