



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

“IMPACTO SOBRE LOS DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN, INICIO DE ALIMENTACIÓN POR SUCCIÓN Y PRESENCIA DE CONVULSIONES, EN NEONATOS CON DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA INICIAL GRAVE NACIDOS EN EL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS QUE RECIBIERON ERITROPOYETINA VERSUS LOS QUE NO LA RECIBIERON DENTRO DEL PROTOCOLO DE ASFIXIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2016 A DICIEMBRE DEL 2017”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

AUTOR: MD. PAOLA ISABEL MELO VINUEZA

DIRECTOR METODOLÓGICO: Ph.D PATRICIO ROMERO

DIRECTOR ACADÉMICO: DR. FERNANDO AGAMA C.

QUITO, MAYO 2019

AGRADECIMIENTO

En toda batalla que se libra nunca un soldado se encuentra solo, por esta razón en mi batalla ganada agradezco primero a Dios por haberme regalado mi vida, y el libre albedrío de elegir una profesión tan noble como la medicina, junto con la fortaleza propia y la irradiada de la familia hermosa que puso a mi lado.

A mi madre y mi padre que a su manera particular siempre me apoyaron, e hicieron todo esfuerzo que pudieron para que logre cumplir cada meta que me planteé, por su infinito amor y su gran paciencia, a mis hermanos porque de una u otra manera siempre han estado ahí para mí y son una parte imprescindible en mi vida, espero llenarlos de orgullo con este nuevo sueño que logramos cumplir.

A mi pequeña morenita porque cada día al despertar verla crecer me da fuerza para seguir adelante y luchar por un futuro mejor para nosotras, gracias por tu amor y paciencia al tener noches que te encontraste sin mi apoyo, pero como dices veremos los frutos de este esfuerzo muy pronto.

Al Dr. Fernando Agama porque siempre ha sido una persona que te impulsa a luchar, a estudiar, a aprender algo nuevo a diario, siempre ha estado ahí para despejar mis dudas con los pequeños neonatos, y fue un puntal clave para lograr culminar este estudio gracias a su apoyo académico infinito.

Al Dr. Patricio Romero quien siempre estuvo dispuesto a prestarme una mano para avanzar en este estudio, y siempre con una sonrisa y con la mejor predisposición.

A mis amigos Ángel, Cris y Sofy por entenderme, apoyarme y quererme tal y como soy y apoyarme en cada paso de la dura carrera que tuvimos que pasar juntas.

A todas las unidades de salud que me abrieron sus puertas durante estos tres años y medio por en ellas conocí a los mejores profesionales, a grandes seres humanos y adquirí conocimientos claves para mi formación.

Y al final culmino agradeciendo a los pequeños pacientes que día a día me hacen reafirmar que esta fue la decisión correcta, y que la pediría era el sueño que debía cumplir porque me llena de paz y felicidad.

PAOLA ISABEL MELO VINUEZA

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a todos aquellos que día a día se esfuerzan por lograr un sueño, porque cada esfuerzo tiene su recompensa.

Además, dedico este estudio a todos los profesionales de salud, para que vean la importancia de la investigación para avanzar en temas de salud en nuestra realidad, creamos firmemente que sin investigación médica solo nos estancamos.

Y por último dedico este trabajo a todos aquellos que fueron parte de él de manera directa e indirecta, gracias por su apoyo, confianza y cariño.

Isabel

ABREVIATURAS

EPO Eritropoyetina

pH Potencial hidrógeno

EG Edad gestacional

SD Síndrome

WHO Organización Mundial de la Salud (por sus siglas en inglés)

OMS Organización Mundial de la Salud

INEC Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

pCO₂ Presión parcial de dióxido de carbono

ACETIL-CoA Acetil coenzima A

NADH Nicotinamida Adenina Dinucleótido en su forma reducida

ATP Adenosín trifosfato

GLUT1 Proteína transportadora de glucosa 1

NMDA N-Metyl-D-Aspartato

GABA Ácido gamma amonibutírico

DNA Ácido desoxirribonucleico

SIBEN Sociedad iberoamericana de Neonatología

EEG Electroencefalograma

RMN Resonancia Magnética Nuclear

KD Kilo Dalton

UI Unidades Internacionales

BHE barrera hematoencefálica

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	I
DEDICATORIA	III
ABREVIATURAS	IV
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE ANEXOS	XIII
RESUMEN	XIV
ABSTRACT	XVI
CAPÍTULO	
INTRODUCCIÓN	
1.1 Introducción	1
1.2 ¿Por qué eritropoyetina?	6
CAPÍTULO II	
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
2.1 DEFINICIONES GENERALES	10
2.1.1 Recién nacido	10
2.1.2 Recién nacido vivo	10
2.1.3 Recién nacido a término	10
2.1.4 Recién nacido pretérmino	10
2.1.5 Recién nacido postérmino	10

2.1.6	Periodo perinatal	10
2.1.6.1.	Periodo perinatal precoz	10
2.1.6.2.	Periodo perinatal tardío	11
2.1.7.	Tasa de mortalidad neonatal	11
2.1.8	Hipoxemia	11
2.1.9	Isquemia cerebral	11
2.2	ASFIXIA PERINATAL	11
2.2.1	Bases fisiopatológicas y bioquímicas de daño neuronal por hipoxia- isquemia	12
2.2.1.1	Metabolismo de hidratos de carbono y energía	13
2.2.1.2	Muerte celular	15
2.2.1.3	Una visión resumida	16
2.3	CONSECUENCIAS NEUROLÓGICAS DE UN EVENTO HIPÓXICO ISQUÉMICO Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	19
2.4	ENFOQUES TERAPÉUTICOS PARA EL MANEJO DE LA ASFIXIA PERINATAL	22
2.4.1	Eritropoyetina (EPO)	23
CAPÍTULO III		
MATERIALES Y METODOS		
3.1	LINEA DE INVESTIGACIÓN	32
3.2	JUSTIFICACIÓN	32
3.3.	PROBLEMA DE INVESTIGACION	33

3.4. OBJETIVOS	34
3.4.1. Objetivo general	34
3.4.2 Objetivos específicos	34
3.5. HIPOTESIS	35
3.6. METODOLOGIA	35
3.6.1. Operacionalización de las variables	35
3.7 POBLACION Y MUESTRA	38
3.7.1 Universo y muestra de estudio	38
3.8 TECNICA DE MUESTREO	39
3.8.1 Sujetos del estudio	39
3.9 CRITERIOS DE INCLUSION	41
3.10 CRITERIOS DE EXCLUSION	41
3.11 DISEÑO	42
3.12 MATERIALES Y METODOS	42
3.12.1 Técnicas, instrumentos y estandarización	42
3.13 PLAN DE ANÁLISIS	43
3.14 ASPECTOS BIOETICOS	44
3.14.1 Normas éticas	44
3.14.2 Propósito del estudio	44
3.14.3 Procedimiento	45
3.14.4 Beneficios para los sujetos involucrados en el estudio	45

3.14.5 Riesgos y posibles molestias	45
3.14.6 Obtención de consentimiento para la participación en el estudio	46
3.14.7 Confidencialidad de la información	46
CAPITULO IV	
RESULTADOS	
4.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN	47
4.1.1 Línea de base	47
4.1.2 Edad	48
4.2 RESULTADOS SOBRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS	49
4.2.1 Eritropoyetina	49
4.2.2 Convulsiones	50
4.2.3 Días de inicio de alimentación por succión	55
4.2.4 Días de hospitalización	56
CAPITULO V	
DISCUSION	59
CAPITULO VI	
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
6.1 CONCLUSIONES	64
6.2 RECOMENDACIONES	65
6.3 LIMITACIONES	66
BIBLIOGRAFÍA	67

ANEXOS

ANEXOS 1

73

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Línea de base de neonatos que formaron parte del estudio	47
TABLA 2. Asociación entre uso de eritropoyetina y presencia de convulsiones / Prueba de Chi cuadrado para asociación entre uso de eritropoyetina y presencia de convulsiones	51
TABLA 3. Análisis descriptivo de días de alimentación por succión según uso de eritropoyetina / Prueba T para muestras pareadas en días de inicio de alimentación por succión según uso de eritropoyetina	53
TABLA 4. Días de hospitalización en los neonatos	54
TABLA 5. Análisis descriptivo de los días de hospitalización en los neonatos en relación con eritropoyetina /Prueba T para muestras pareadas días de hospitalización en los neonatos en relación con eritropoyetina	55

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Ilustración esquemática de los mecanismos fisiopatológicos de la asfixia perinatal y su daño neuronal por hipoxia isquemia en el recién nacido	19
FIGURA 2. Ilustración esquemática de la clasificación neuropatológica de la encefalopatía hipóxico-isquémica con sus zonas de lesión, hallazgos electroencefalográficos, hallazgos en neuroimagen y clínica general	22
FIGURA 3. Ilustración esquemática de los efectos de la eritropoyetina en las células cerebrales	31
FIGURA 4. Flujograma de selección de sujetos de estudio	40
FIGURA 5. Distribución de casos según semana de gestación	49
FIGURA 6. Distribución de casos según uso de eritropoyetina	50
FIGURA 7. Distribución de casos según presencia de convulsiones	51
FIGURA 8. Distribución de casos que presentaron convulsiones según uso de eritropoyetina	52

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos

73

RESUMEN

La asfixia perinatal se da por eventos de hipoxia isquemia agudos, que puede llevar a depresión cardiorrespiratoria inicial en el neonato y posteriores secuelas principalmente a nivel neurológico por la falta de flujo de oxígeno al nacimiento, estas secuelas pueden ser tan grave como parálisis cerebral infantil que a la larga limitará las capacidades de paciente y comprometerá su calidad de vida, por lo que es imprescindible aplicar medidas terapéuticas adecuadas en periodo neonatal temprano, razón por la cual se decidió realizar un estudio sobre el uso de eritropoyetina y sus posibles beneficios en asfixia neonatal en pro de apoyar la apertura a terapias actuales que aporten a la hora de trabajar con los neonatos.

Objetivo: Evaluar el impacto sobre los días de hospitalización, inicio de alimentación por succión y presencia de convulsiones, en neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave nacidos en el Hospital Enrique Garcés que recibieron eritropoyetina versus los que no la recibieron dentro del protocolo para manejo de asfixia utilizado en el periodo comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2017

Metodología: Estudio casos-control: observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico. Se incluyeron en el estudio las historias clínicas de los recién nacidos que fueron hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Enrique Garcés con diagnóstico de asfixia inicial grave, en el periodo comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2017, se conformaron dos grupos para análisis uno de recién nacidos que dentro de su

protocolo de manejo de asfixia hayan recibido eritropoyetina y el otro de recién nacidos que dentro de su protocolo manejo de asfixia no hayan recibido eritropoyetina. Se buscaron las variables según la hipótesis para obtener resultados.

Resultados: En cuanto a presencia de convulsiones y días de hospitalización no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) en la relación al uso de eritropoyetina; sin embargo, al valorar los días de inicio de alimentación por succión se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) a favor del grupo de neonatos que recibió eritropoyetina dentro de su tratamiento para asfixia neonatal.

Conclusión: A pesar de que no todos los resultados obtenidos en el presente estudio fueron a favor del uso de eritropoyetina, se puede concluir que de manera general su uso tiene beneficio en uno de los patrones neurológicos más importante en la etapa neonatal la alimentación por succión, y basados en este hallazgos se deben continuar investigaciones en este campo específico a fin de mejorar la calidad terapéutica en los casos de asfixia neonatal y evitar sus secuelas a corto, mediano y largo plazo.

Palabras claves: *neonato, asfixia neonatal, hipoxia-isquemia, succión, convulsiones, días de hospitalización, eritropoyetina*

ABSTRACT

Perinatal asphyxia is given by acute hypoxia ischemia events, which can lead to initial cardiorespiratory depression in the neonate and subsequent sequelae mainly at the neurological level due to the lack of oxygen flow at birth, these sequelae can be as serious as infantile cerebral palsy that in the long term will limit the patient capacities and compromise their quality of life, so it is essential to apply adequate therapeutic measures in early neonatal period, which is why it was decided to make a Study on the use of erythropoietin and its possible benefits in neonatal asphyxia in support of opening up to current therapies that give us a hand wing time to work with infants.

Objective: To evaluate the impact on the days of hospitalization, initiation of feeding by suction and presence of convulsions, in neonates with diagnosis of severe initial asphyxia born at the Hospital Enrique Garcés who received erythropoietin versus those who did not received within the asphyxiation management protocol used in the period from January 2016 to December 2017.

Methodology: Case-control study: Observational, transversal, retrospective, descriptive and analytical. The study included the clinical histories of newborns who were hospitalized in the neonatal service of the Enrique Garcés Hospital with a diagnosis of severe initial asphyxia, in the period from January 2016 to December 2017, Two groups were formed for one newborn analysis within their asphyxiation management protocol have received erythropoietin and the other of newborn infants within their asphyxiation management protocol have not received erythropoietin. Variables were searched according to the

hypothesis to obtain results.

Results: Regarding the presence of convulsions and days of hospitalization, no statistically significant differences were found ($p > 0.05$) in relation to the use of erythropoietin; however, when evaluating the start days of suction feeding, statistically significant differences ($p < 0.05$) were found in favor of the group of infants who received erythropoietin within their treatment for neonatal asphyxia.

Conclusion: Despite the fact not that all the results obtained in the present study were in favor of the use of erythropoietin, it can be concluded that in a general way its use has benefit in one of the most important neurological patterns in the neonatal stage the Suction feeding, and based on this findings, research in this specific field should be continued in order to improve the therapeutic quality in cases of neonatal asphyxia and to avoid its sequels in the short, medium and long term.

Key words: neonate, neonatal asphyxia, hypoxia-ischemia, suction, convulsions, days of hospitalization, erythropoietin.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.3 INTRODUCCIÓN

Dentro de los servicios de neonatología, la asfixia perinatal y sus complicaciones a corto y largo plazo se considera una patología de enorme importancia (Martínez Orgado J., 2014). Como es conocido, la asfixia perinatal se debe a una disminución en el flujo de oxígeno desde la placenta hacia el feto produciendo hipoxia y, en casos más graves, isquemia (Martínez Orgado J., 2014); sus causas pueden presentarse tan pronto como en la labor inicial de parto hasta tan tarde como en el momento del nacimiento por una inadecuada adaptación al medio externo (Martínez Orgado J., 2014). Sin embargo, mayoritariamente, las causas que conducen a una enfermedad hipóxico-isquémica no se producen en el momento del parto: aproximadamente el 20% son anteparto y, debido a condiciones maternas por compromiso hemodinámico, el 35% son intraparto y previo al nacimiento como consecuencia de abrupcio placentae, hipertonia uterina, rotura uterina, traumatismos graves, nudos verdaderos de cordón o roturas funiculares entre otras; en tanto que un 35% resultan de una combinación de causas anteparto e intraparto específicas como por ejemplo diabetes o preeclampsia maternas, crecimiento intrauterino retardado, infecciones que pueden llevar a una reducción de la reserva fisiológica fetal y

apenas un 10% se producen luego del nacimiento por condiciones neonatales como apneas recurrentes o infecciones. (Martínez Orgado J., 2014).

Si valoramos la mortalidad en la edad pediátrica, a nivel mundial se reporta que en el año 2013 se produjeron 6,3 millones de muertes en niños menores de 5 años (Li Liu S. O., 2015); de esas muertes aproximadamente la mitad ocurrió debido a causas infecciosas y dos quintas partes fallecieron en el período neonatal (Li Liu S. O., 2015); en este sentido, con una mirada al futuro, se estima que con los avances terapéuticos actuales estas muertes disminuirán a 4,4 millones para el 2030, avances en los que se incluyen la mejoría y optimización del tratamiento y manejo de las patologías durante el periodo perinatal (Li Liu S. O., 2015). Además, la Organización Mundial de la Salud en su boletín del 2017 reportó que cerca del 45% de los fallecimiento en niños menores de 5 años ocurrió específicamente en recién nacidos (WHO, 2017) y, dentro de estos, hasta dos tercios de los fallecimientos podrían evitarse si se aplican medidas terapéuticas adecuadas durante la primera semana de vida, sobre todo en países en vías de desarrollo dentro de los cuales se considera que la mortalidad neonatal alcanza hasta el 52,5% según un reporte del año 2013 (Li Liu S. O., 2015). Un porcentaje importante de estos neonatos, que varía entre el 25 y 45%, mueren dentro de las primeras 24 horas postnatales teniendo como causas principales: prematuridad, peso bajo al nacer, traumas obstétricos y asfixia perinatal con sus consecuencias inmediatas y mediatas según lo refiere la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2017). Aunque la incidencia de asfixia perinatal varía según cada centro de atención,

en general en países en vías de desarrollo la asfixia perinatal afecta específicamente de 3 a 5 casos por cada 1.000 nacidos vivos mayores de 37 semanas de gestación, en cambio en los países desarrollados la frecuencia es de 1 caso por cada 1.000 nacidos vivos; de todos estos bebés, entre 0,5-1 por cada 1.000 presentó encefalopatía hipóxico isquémica como secuela neurológica principal (Xiong Tao, 2011). A nivel mundial, en algunos centros hospitalarios de tercer y cuarto nivel, se estima que los eventos hipóxicos neonatales son la tercera causa de mortalidad neonatal de los últimos 10 años (Silvera Fernando y colaboradores, 2016). Por lo mencionado, la asfixia perinatal sigue siendo una patología que requiere especial atención sobre todo porque a nivel general causa muerte, discapacidad motora y cognitiva importante (Romero F. y colaboradores, 2016).

En las estadísticas mundiales del año 2015 se informó que mueren aproximadamente 4,6 de cada 1.000 nacidos vivos dentro de los primeros 27 días de vida; 0,4 muertes ocurre entre 1-59 meses de vida y 4,9 fallecen por cada 1.000 nacidos vivos hasta los 4 años de edad por asfixia perinatal o por secuelas de ésta y sus complicaciones; más específicamente, en los países del continente americano se reportó que de cada 1.000 nacidos vivos 1,1 muere por asfixia y sus complicaciones dentro de los primeros 27 días de vida, dato estadístico relevante para nuestra realidad (WHO, 2017).

La Organización Mundial de la Salud en su boletín del 2017 “Community-based approaches for neonatal survival: meta-analyses of randomized trial data” mencionó que gracias a

intervenciones adecuadas en salud se pudo disminuir las muertes neonatales relacionadas a asfixia perinatal pero que, a pesar de los esfuerzos realizados, no se ha logrado ver descensos que impacten en el perfil de salud a nivel mundial en este sentido por lo que la asfixia perinatal continúa siendo un tema que requiere atención y conductas adecuadas (WHO, 2017).

En nuestro país, según la información recabada por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos en el año 2014, de cada 1.000 nacidos vivos 0,28 fallecieron por asfixia perinatal, constituyéndose ésta en la quinta causa de mortalidad infantil del país (INEC, 2014). De estos, cerca del 30% desarrollaron encefalopatía hipóxico isquémica moderada a grave (Martínez Orgado J., 2014) con sus posteriores secuelas neurológicas que incluyen parálisis cerebral, alteraciones visuales y auditivas, déficit de atención y desorden de hiperactividad (Xiong Tao, 2011) y, hasta un 60%, muere a edades cortas (Xiong Tao, 2011). En nuestra realidad local, según las estadísticas de la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés, se atendieron en el año 2016 un total de 2.595 nacimientos, de los cuales 1032 fueron ingresados a cualquiera de los ambientes de hospitalización neonatal y, de estos, se reportaron 36 pacientes en ese año que presentaron acidosis metabólica con un pH menor de 7, un exceso de base menor a -12, obtenido de una gasometría realizada en el cordón umbilical o en sangre venosa dentro de la primera hora de vida, y un puntaje de Apgar menor o igual a 3 puntos a los 5 minutos de vida, lo que se asoció con un peor pronóstico de morbi-mortalidad durante el primer año de vida (Garcés, 2017); los datos

que fueron compatibles con el diagnóstico de asfixia perinatal grave representaron el 3,5% del total de pacientes hospitalizados lo que arroja un total de 13,8 casos de asfixia grave por cada 1.000 nacidos vivos, un valor muy por encima de lo que se reporta a nivel mundial o local. A este respecto la Dirección de Normatización del Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el año 2016 reportó como primera causa de mortalidad neonatal evitable(en recién nacidos de más de 2500 gramos de peso) la asfixia al nacimiento con un total de 10% de casos.

Teniendo como base estos datos estadísticos podemos asumir que durante años esta entidad clínica se ha convertido en un problema de salud para el que se han buscado estrategias terapéuticas que lleguen a ser eficaces para disminuir el daño cerebral por hipoxia o consigan minimizar sus secuelas (Garcés, 2017). En este sentido, en varios hospitales del mundo, se han introducido ya tratamientos a base de hipotermia selectiva iniciada en las primeras 6 horas postnatales o el uso de sulfato de magnesio anteparto o en la etapa postnatal inmediata como un agente neuroprotector; estas estrategias ya han sido ya utilizadas en unidades de salud de nuestro país y se han vinculado con resultados prometedores a pesar de no ser 100% efectivas (Li Liu S. O., 2016). Este tipo de estrategias ha aumentado la supervivencia general a nivel mundial de los recién nacidos, según se reporta, en un 4,4% que aún no constituye lo suficiente como para ser estadísticamente relevantes (Li Liu S. O., 2016). Es por ello de suma importancia que los equipos de salud de las unidades de neonatología se encuentren preparados para diagnosticar y ofrecer el

abordaje terapéutico más efectivo y con la mejor evidencia científica al momento de manejar a un recién nacido que es diagnosticado de asfixia neonatal grave con el fin de mejorar de manera inmediata el estado de salud del paciente, pero también con el enfoque de evitar complicaciones o secuelas neurológicas.

A nivel mundial hablar de un aumento de la supervivencia neonatal y, en general, de la supervivencia infantil es un puntal base para valorar la mejoría global de los cuidados en salud. Por esta razón es importante conocer nuevas estrategias clínicas basadas en sustentos científicos respaldados que, a la vez, se puedan probar en nuestra realidad nacional y de ahí la importancia de investigar la eficacia de la eritropoyetina en este contexto.

1.2 ¿POR QUE ERITROPOYETINA?

A nivel internacional se han validado, mediante estudios pre clínicos y clínicos, los efectos neuroprotectores y neuro regenerativos de la administración de altas dosis de eritropoyetina subcutánea administrada a roedores inmediatamente después de un episodio hipóxico isquémico y se cuentan al menos 70 estudios clínicos realizados en humanos que recibieron de 5 a 7 dosis de eritropoyetina con o sin hipotermia luego de ser diagnosticados de asfixia perinatal grave, pudiéndose ver que experimentaron mejoría neurológica significativa (Rogers Elizabeth, 2104). Además, se ha logrado reconocer que los receptores de la eritropoyetina se expresan extensamente a través del sistema nervioso

central en varios tipos celulares incluyendo células progenitoras, astrocitos, oligodendrocitos y en la microglia entre muchos otros (Makoto Sugawa y colaboradores, Diciembre 2002) lo que la convierte a este fármaco en un arma a tomar en cuenta a la hora de hablar de neuroprotección.

Como paso inicial a la introducción de la eritropoyetina, en el año 2008, He y colaboradores valoraron uso precoz de eritropoyetina humana recombinante en neonatos prematuros y concluyeron que el cociente de desarrollo a nivel motor fino en el grupo que recibió eritropoyetina fue significativamente mayor que el del grupo de control; revaloraron a los pacientes a los 12 meses después del nacimiento y encontraron que el cociente de desarrollo en los niveles motor grueso, motor fino y lenguaje en el grupo que recibió eritropoyetina era perceptiblemente más alto que en el grupo que no la recibió (He JS y colaboradores, octubre 2008).

En este contexto, en el año 2009, se realizó un estudio clínico para valorar los cambios bioquímicos, neurofisiológicos, anatómicos y clínicos asociados a la administración de la eritropoyetina recombinante humana a una dosis de 2.500 unidades internacionales por kilo de peso, por vía subcutánea, una vez al día por cinco días, en neonatos a término con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica posterior a lo cual se realizaron controles con neuroimagen y electroencefalografía como base para apreciar los posibles efectos de esta terapéutica encontrando que aquellos lactantes que recibieron eritropoyetina tenían

menos anomalías neurológicas y de desarrollo que el grupo que no la recibió; este estudio demostró la viabilidad de la administración temprana de la eritropoyetina recombinante humana a los neonatos a término con diagnóstico de asfixia inicial grave como medio de protección para el desarrollo de encefalopatía hipóxico isquémica y de sus secuelas neurológicas (Elmahdy y colaboradores, May 2010).

En otra aproximación del año 2009, en un trabajo publicado por Zhu y colaboradores, se evaluó la eficacia y seguridad de la eritropoyetina en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y los autores concluyeron que el uso de esta sustancia redujo el riesgo de incapacidad neurológica para los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada sin efectos secundarios evidentes (Zhu y colaboradores, agosto 2009). El tratamiento con eritropoyetina mejoró las señales neurológicas a los 7, 14 y 28 días de vida posnatales, redujo la incapacidad en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica y la incidencia de parálisis cerebral a los 18 meses de edad según lo reportado por McPherson y colaboradores en el año 2010 (McPherson y colaboradores, abril 2010).

En una revisión bibliográfica más actual, Malla y colaboradores, valoraron la monoterapia con eritropoyetina en la asfixia perinatal con encefalopatía moderada a severa mediante un estudio aleatorizado controlado con placebo y concluyeron que, al recibir eritropoyetina, se reduce el riesgo de muerte o discapacidad en neonatos a término con encefalopatía moderada o severa (Malla y colaboradores, 2017).

Se han realizado, además, estudios que comprobaron que la eritropoyetina no atraviesa la placenta por lo cual su uso prenatal no tiene eficacia clínica. Según la Food and Drug Administration, la eritropoyetina tiene un perfil de seguridad alto en neonatos y se sabe que las dosis requeridas para conseguir efectos a nivel de neuroprotección son mayores que las usadas para la eritropoyesis y oscilan entre 1.000 y 5000 unidades internacionales esto debido a que solo una pequeña fracción atraviesa la barrera hematoencefálica (Juul Sandra, 2014).

Teniendo en cuenta nuestra realidad epidemiológica (con un elevado número de niños asfixiados) y el conocimiento generado a nivel mundial junto con las justificaciones de estudios clínicos ya realizados que prueban que la eritropoyetina puede ser una luz al en la mejoría a de pacientes con hipoxia inicial. En el año 2017 la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés incluyó este fármaco en su protocolo de manejo de asfixia perinatal grave; sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado el grado de mejoría en cuanto al tratamiento anterior que excluía a este medicamento por lo que la realización del presente trabajo puede marcar el inicio de su inclusión en forma sistemática a nivel nacional en todas las unidades de neonatología si logramos demostrar la mejoría clínica de los pacientes en el periodo neonatal lo que puede deducirse indirectamente en base a los días totales de hospitalización, a los días de inicio de la alimentación por succión y a la presencia o no de convulsiones.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 DEFINICIONES GENERALES

2.1.1 Recién nacido

Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de vida (definiciones OMS).

2.1.2 Recién nacido vivo

Comprenden todos aquellos niños que presentan alguna señal de vida: respiración, palpitations del corazón, palpitations del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria (definiciones OMS).

2.1.3 Recién nacido a término

Producto de la concepción de 37 semanas a menos de 41 semanas de gestación (definiciones OMS).

2.1.4 Recién nacido pretérmino

Producto de la concepción de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación (definiciones OMS).

2.1.5 Recién nacido postérmino

Producto de la concepción de 42 semanas de gestación o más (definiciones OMS).

2.1.6 Periodo perinatal

Período comprendido entre los 0-28 días de vida caracterizado por una serie de cambios clínicos y que reflejan la adaptación fisiológica (órganos y sistemas) a la vida autónoma (definiciones OMS).

2.1.6.1. Periodo perinatal precoz:

Periodo comprendido entre el nacimiento y los primeros 7 días de vida (definiciones OMS).

2.1.6.2. Periodo perinatal tardío

Periodo comprendido entre los 7 y los 28 días de vida (definiciones OMS).

2.1.7. Tasa de mortalidad neonatal

Número de recién nacidos fallecidos antes de completar los 28 días de vida por cada 1.000 nacidos vivos (definiciones OMS).

2.1.8 Hipoxemia

Deficiencia de oxígeno dentro de la circulación y a nivel celular (Volpe, 2018).

2.1.9 Isquemia cerebral

Perfusión insuficiente o más específico flujo sanguíneo cerebral insuficiente (Volpe, 2018).

2.2 ASFIXIA PERINATAL

En el año 2003 el Comité de Encefalopatía Neonatal del American College of Obstetricians and Gynecologists propone como diagnóstico clínico de la asfixia perinatal dos criterios principales que son evidencia de depresión cardiorrespiratoria y neurológica: el primero, una puntuación de Apgar menor de 7 a los cinco minutos después del nacimiento y el segundo con compromiso hipóxico-isquémico agudo dado por acidemia medida en una

gasometría realizada al nacimiento con un reporte de pH arterial < a 7 o un déficit de base superior a - 12 mmol/l (Gynecologists', 2014). Además, como antecedente, la Academia Americana de Pediatría en 1996 definió la asfixia perinatal como un puntaje en el test de Apgar entre 0 a 3 por más de 5 minutos posterior al nacimiento y acidemia mixta o acidemia metabólica con un pH de arteria umbilical menor de 7, acompañado de manifestaciones neurológicas como hipotonía, convulsiones o coma y evidencia de disfunción multiorgánica (Cullen Beníte Pedro Juan y colaborador, 2009).

Fisiopatológicamente, la asfixia perinatal es secundaria a un evento hipóxico isquémico que generalmente se asocia a una disminución del flujo sanguíneo cerebral por una alteración del intercambio gaseoso a nivel respiratorio y, por lo tanto, con un aumento concomitante de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) que lleva a acidosis con hipoxia grave (Volpe, 2018).

Un evento inicial de asfixia perinatal lleva a una encefalopatía hipóxico-isquémica que constituye una parte importante de las alteraciones neuropatológicas en el periodo neonatal y de sus posteriores secuelas (Volpe, 2018). Para entender estas características, es necesario conocer los eventos fisiológicos y bioquímicos que conducen a la presencia de manifestaciones estructurales y funcionales de esta encefalopatía.

2.2.1 Bases fisiopatológicas y bioquímicas de daño neuronal por hipoxia-isquemia

De manera general se conoce que los mecanismos que conducen a una lesión cerebral posterior a un evento hipóxico-isquémico son básicamente la liberación de aminoácidos excitatorios, proteólisis celular, generación de especies reactivas de oxígeno, síntesis de óxido nítrico e inflamación (Cong Hua y colaboradores, January 2017). Los daños secundarios a la asfixia perinatal generalmente comienzan en los primeros 60 minutos después del evento hipóxico, luego se presenta una fase latente que puede durar hasta las primeras seis horas de vida posnatales en la cual se evidencian los cambios clínicos secundarios a alteraciones bioquímicas básicas que se nombraran más adelante en esta revisión (Edibe Pembegül y colaboradores, 2016).

2.2.1.1 Metabolismo de hidratos de carbono y energía

En condiciones normales, la principal fuente de energía para el cerebro del recién nacido la constituyen los hidratos de carbono, más específicamente la glucosa que es llevada por difusión facilitada desde los capilares cerebrales hacia el citoplasma neuronal en donde se fosforila a glucosa 6 fosfato que, en la vía glucolítica, genera piruvato en condiciones aerobias, luego el piruvato se convierte en acetil-CoA productor de energía por vía del ácido cítrico y, en cambio, por la vía de la glucogenólisis, la glucosa 6 fosfato genera glucógeno que es desdoblado por la fosforilasa en NADH y ácidos nucleicos para, en una fase final, convertirse en fuente de electrones, estos últimos ingresan a las mitocondrias y todo este proceso bioquímico, al final, lleva a la generación de 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa oxidada, este ATP generado es en su mayor parte consumido por la

membrana celular (Muñoz, Javier y colaboradores, 2010). Para esta difusión facilitada se requiere una proteína transportadora de glucosa llamada GLUT1 que existe en baja concentración en el cerebro inmaduro lo que limita la utilización de la glucosa y, por lo tanto, el aporte de energía incluso en un cerebro sin ninguna injuria (Volpe, 2018). Este proceso energético tiene como fin fundamental el transporte de iones para la transmisión del impulso neuronal y para los procesos para la producción de neurotransmisores, proteínas estructurales y lípidos de membrana (Volpe, 2018).

Al presentarse un evento de hipoxia, el cerebro es sometido a una falla de energía primaria que ocurre en cuestión de minutos a horas del evento hipóxico, lo que lleva a la generación de energía por glicolisis anaerobia causando una disminución de la producción de moléculas de ATP y una secundaria acidosis sistémica por aumento del lactato; esta falta general de energía a nivel celular, además, conduce a la pérdida de integridad de la membrana celular neuronal que lleva a una inadecuada función de las bombas iónicas y, por lo tanto, permite la entrada de calcio y sodio en la célula, esta última facilitada por la activación de los receptores NMDA y de otros aminoácidos excitotóxicos (Nair Jayasree y colaborador, 2018). En la fase latente (horas o días luego del evento hipóxico), en cambio, se presentan eventos de reperfusión que ocurren por bloqueos de la fosforilación oxidativa mitocondrial del óxido nítrico que llevan a la producción de grandes cantidades de GABA que logran inhibir los efectos perjudiciales de los aminoácidos excitotóxicos, sin embargo este mecanismo de reperfusión cerebral tiende a ser agotado de manera muy rápida por

lo que la alteración inicial de la permeabilidad de la membrana post hipoxia provoca una persistente liberación y acumulación de aminoácidos excitotóxicos en cantidades muy importantes; el principal representante de esos aminoácidos es el glutamato que suele ser muy dañino a nivel neuronal, especialmente en fases tardías (Cong Hua y colaboradores, January 2017). Cabe mencionar, además, que a la larga la producción mantenida de óxido nítrico por esta vía llega a aumentar el estrés oxidativo y por ende el daño a la célula nerviosa (Martínez Orgado y colaboradores). Como añadido a este proceso sobreviene una falla de energía secundaria que suele ocurrir entre las 6 a 48 horas posteriores al evento hipóxico; esta fase se caracteriza por estrés oxidativo, inflamación y excitotoxicidad que, de manera global, lleva a la muerte celular y a sus consecuencias clínicas (Nair Jayasree y colaborador, 2018).

2.2.1.2 Muerte celular

Fundamentalmente se distinguen dos modos de muerte celular en el sistema nervioso: necrosis y apoptosis (Volpe, 2018); posteriores evaluaciones han llegado a la conclusión de que la injuria hipóxico-isquémica puede conducir a necrosis o a apoptosis celular. Se conoce que, por un lado, la necrosis celular se caracteriza por edema, desintegración de la membrana, ruptura celular, liberación del contenido intracelular y, como consecuencia, inflamación y fagocitosis; esta necrosis ocurre típicamente después de injurias severas que suelen ser de corta duración (Volpe, 2018). Por el contrario, la apoptosis se caracteriza por condensación y marginación de la cromatina con contracción celular por lo que es difícil de

detectarla en el tejido debido a la carencia de inflamación y a la eliminación rápida de los desechos celulares; además, la apoptosis requiere la activación de genes específicos, trifosfato de adenosina (ATP) y una nueva síntesis de proteínas que resultan particularmente en una serie de cambios bioquímicos que incluyen fragmentación del DNA celular en sitios específicos (Volpe, 2018). Esto generalmente sucede luego de una injuria leve, pero de larga duración, y parece ser la forma de muerte celular predominante en neonatos con evento hipóxico-isquémico ya que las células neuronales inmaduras son más susceptibles a la muerte por apoptosis (Volpe, 2018). Los desencadenantes moleculares más importantes para producir apoptosis secundaria a un evento de hipoxia/isquemia son: la afluencia de canales de calcio, la generación de radicales libres de oxígeno y la activación de caspasas que son cisteín proteasas encargadas de llevar a cabo la destrucción proteica asociada a la apoptosis (Volpe, 2018) (Jordán J. y colaboradores, 2000).

Dentro de las formas de muerte celular programada es importante también mencionar la denominada autofagia que es un proceso adaptativo a través del cual las células degradan y reciclan su propio citoplasma y organelos a través de los lisosomas en respuesta a condiciones desfavorables como la hipoxia-isquemia. Se considera una respuesta de estrés no letal homeostática que protege la célula de los bajos suministros de nutrientes (Volpe, 2018).

2.2.1.3 Una visión resumida

En forma general, se puede decir que un evento de hipoxia-isquemia y falla de suministro energético secundario al mismo provocan principalmente una alteración de la permeabilidad celular y conduce a una falta de funcionalidad de los canales iónicos con despolarización prolongada, un aumento anormal de calcio intracelular que conduce a la liberación excesiva de glutamato en las sinapsis y a la activación de varias enzimas como las fosfolipasas que activan la vía del ácido araquidónico y agravan el déficit energético inicial, aumentan secundariamente la captación de glutamato y la liberación de ácidos grasos y, con ello, el estrés oxidativo celular; además, se activan las endonucleasas (proteasas citosólicas que son producidas por oxidación de las proteínas) que fragmentan el DNA además de las calpaínas que son proteasas activadas por el calcio y que participan en uno de los 4 sistemas importantes de degradación proteica del organismo, estas últimas forman parte de los sistemas de proteólisis citosólica que se encuentran diseminados en las células eucariotas, con un predominio importante a nivel de los lisosomas intracelulares (Jordán J. y colaboradores, 2000), estas alteran el citoesqueleto y llevan, junto con el fallo energético, al agotamiento de la síntesis proteica y a la activación de las caspasas que participan en los mecanismos de apoptosis y de muerte celular final (Ismail Fatima y colaboradores, 2017). Sin embargo, como se mencionó, existe un período de latencia que dura varias horas después de la falla primaria en la que se deberían considerar acciones terapéuticas para evitar la progresión del daño neuronal porque ya es bien conocido que, de manera general, la ausencia de cualquier intervención en este periodo lleva al desarrollo de encefalopatía hipóxico isquémica (Nair Jayasree y colaborador, 2018).

Por otro lado, esta cascada de eventos iniciales conducen a un daño cerebral terciario a nivel neuronal el cual se basa en el déficit marcado de mielina, reducción de la plasticidad cerebral y muerte de las células neuronales alteradas; este daño podría persistir durante meses o años después del evento hipóxico inicial ocurrido durante el periodo perinatal (Fleiss Bobbi y colaborador, 2012). Los mecanismos que se creen son los causantes de este daño terciario incluyen: inflamación persistente y cambios epigenéticos por bloqueo de la maduración de células oligodendrocíticas, con alteración de la neurogénesis, deterioro del crecimiento axonal y sinaptogénesis deficiente; estos cambios son los que llevan a la presentación tardía de compromisos neurológicos tan graves como una parálisis cerebral infantil (Fleiss Bobbi y colaborador, 2012).

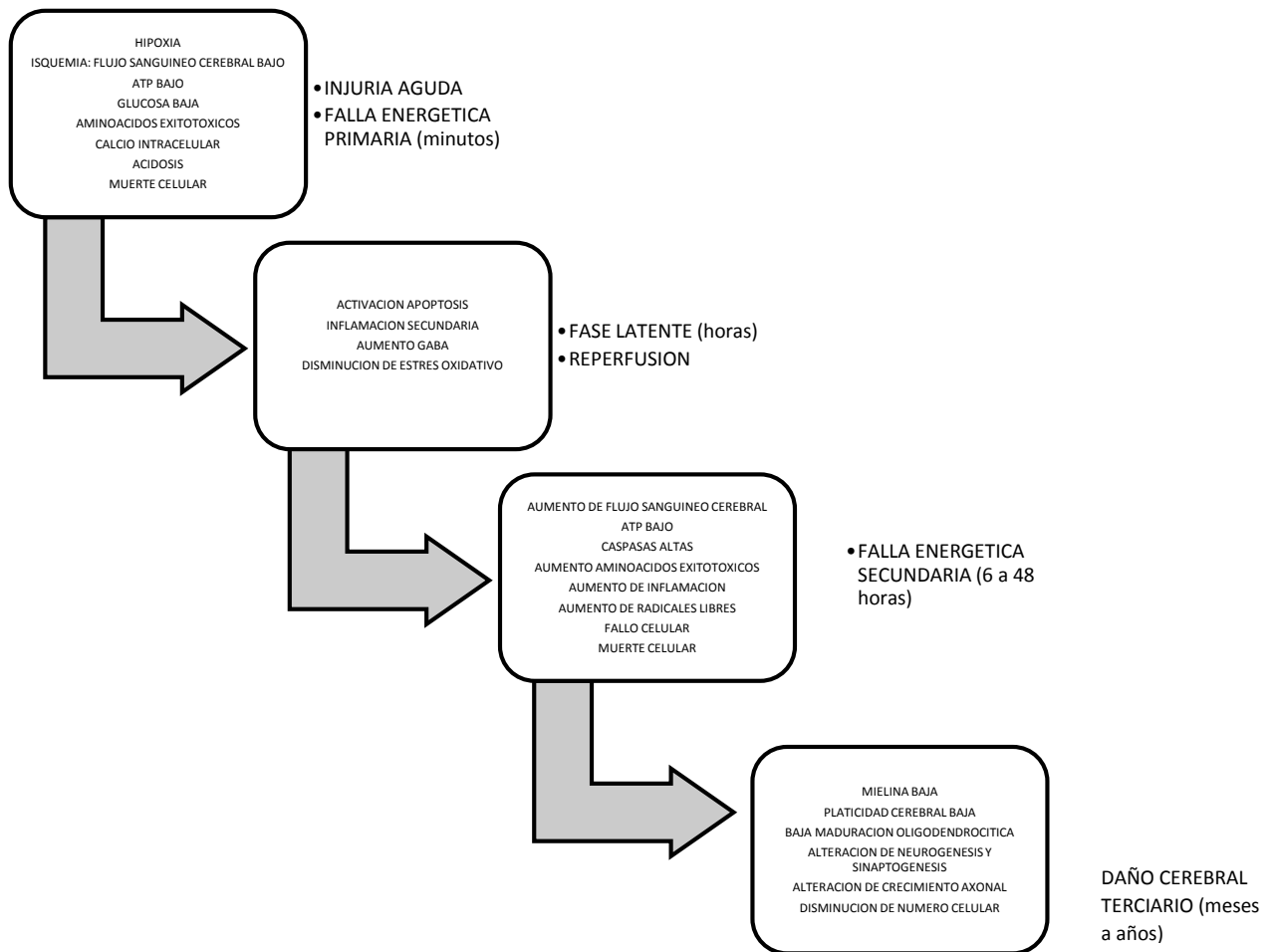


FIGURA 1. Ilustración esquemática de los mecanismos fisiopatológicos de la asfisia perinatal y su daño neuronal por hipoxia isquemia en el recién nacido.

ATP: adenosín trifosfato

2.3 CONSECUENCIAS NEUROLÓGICAS DE UN EVENTO HIPÓXICO ISQUÉMICO Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La encefalopatía hipóxico isquémica se considera hasta la actualidad la consecuencia más importante de la asfisia perinatal y es, además, una causa importante de muerte neonatal y de discapacidad a largo plazo; esta entidad se define básicamente como un síndrome

clínico que se caracteriza por alteración de la función neurológica normal en el recién nacido mayor de 35 semanas de edad gestacional (Ismail Fatima y colaboradores, 2017).

La encefalopatía hipóxico-isquémica, principalmente, se manifiesta por un nivel disminuido de conciencia, presencia de convulsiones que, en muchas ocasiones, se acompaña de dificultad para iniciar y mantener la respiración, hipotonía e hiporreflexia (Gynecologists', 2014).

A nivel fisiopatológico, la principal causa que lleva a desencadenar una encefalopatía hipóxico-isquémica es la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno por la injuria hipóxica inicial con una reducción secundaria del flujo sanguíneo cerebral por pérdida de volumen o por alteración de la circulación sistémica y cerebral (Nair Jayasree y colaborador, 2018).

En cuanto a la clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica una de las primeras utilizadas fue la de Sarnat y Sarnat publicada en 1976; sin embargo, en la actualidad, se conocen varios sistemas de estadificación que vinculan hallazgos clínicos y electrográfico dentro de los que podemos nombrar, a grosso modo, el Sistema de Thompson o el Sistema del SIBEN, entre otros (Volpe, 2018). Su variación mayor se encuentra en que, según

nuestra elección, pueden ser aplicados desde las seis horas hasta los siete días de vida posnatal (Ismail Fatima y colaboradores, 2017) (Volpe, 2018).

Estas clasificaciones valoran hallazgos electroencefalográficos junto con hallazgos clínicos dentro de los que básicamente se cuenta el nivel de conciencia, control neuromuscular, reflejos complejos, funciones del sistema autónomo y presencia o no de convulsiones clínicas; según cada hallazgo, puede decirse que la encefalopatía es leve, moderada y severa (Ismail Fatima y colaboradores, 2017); sin embargo, actualmente se conocen también que existen variedades neuropatológicas de la encefalopatía hipoxémica-isquémica neonatal dentro de las cuales se incluyen la necrosis neuronal selectiva, la lesión cerebral parasagital, la leucomalacia periventricular y la necrosis cerebral isquémica focal y multifocal (Volpe, 2018), todas éstas con ciertas variantes en la presentación clínica y nivel de compromiso neurológico a corto, mediano y largo plazo marcado básicamente por si variación en los hallazgos electroencefalográficos.

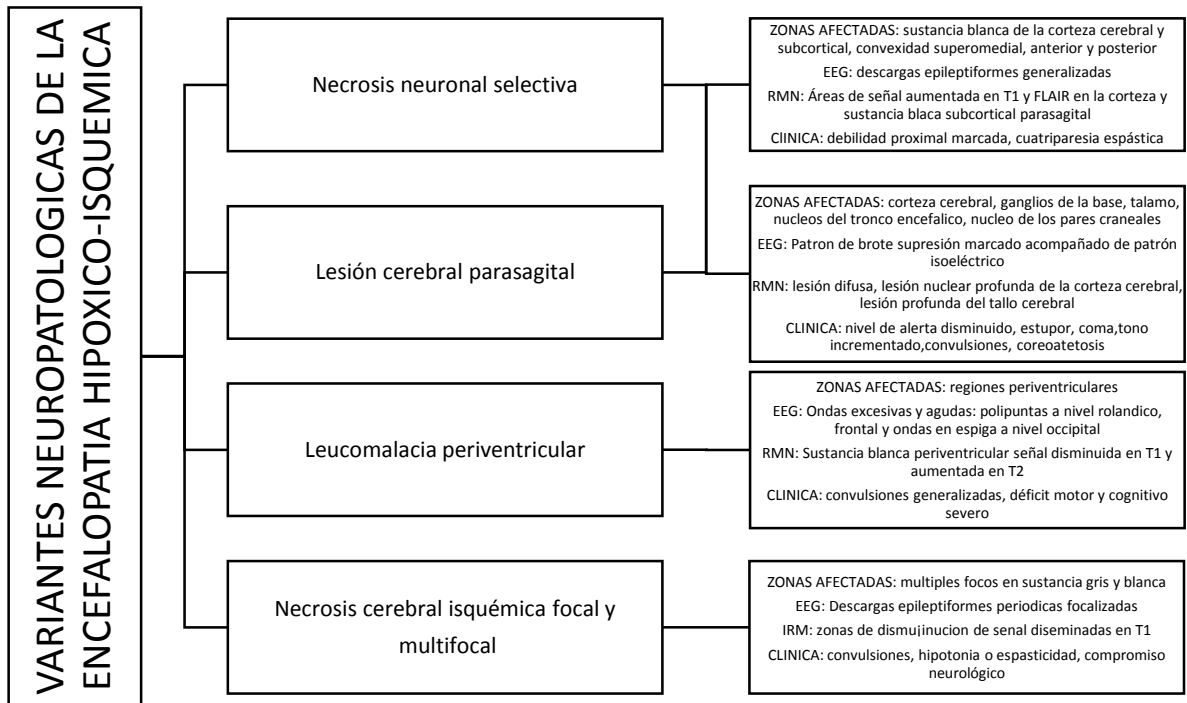


FIGURA 2. Ilustración esquemática de la clasificación neuropatológica de la encefalopatía hipóxico-isquémica con sus zonas de lesión, hallazgos electroencefalográficos, hallazgos en neuroimagen y clínica general (Volpe, 2018).

EEG: electroencefalograma RMN: resonancia magnética nuclear

También es importante mencionar que, dentro de los hallazgos clínicos más relevantes en un recién nacido con hipoxia isquémica, se cuentan déficits motores, especialmente espasticidad, coreoatetosis, distonía y ataxia que podrían considerarse dentro de los

distintos tipos de parálisis cerebral infantil acompañada, además, o no de déficits cognitivos y convulsiones (Volpe, 2018).

2.4 ENFOQUES TERAPÉUTICOS PARA EL MANEJO DE LA ASFIXIA PERINATAL

Todo recién nacido que sufra un evento hipóxico isquémico que lleve a asfixia perinatal debe ser ingresado de manera inmediata a una unidad de cuidados neonatales y deben realizarse los abordajes diagnósticos requeridos a la brevedad posible para instaurar una terapéutica adecuada dentro de las primeras seis horas de vida (es decir en el periodo de latencia) con el fin de evitar dentro de lo posible la progresión del daño (Hannah Glass y colaborador, 2018).

De manera general se requieren cuidados a nivel de la temperatura (como la hipotermia), controlar la presión sanguínea para evitar una baja perfusión cerebral, mantener una adecuada oxigenación/ventilación para asegurar un aporte adecuado de oxígeno cerebral y celular, evitar la persistencia de la acidosis y mantener normoglucemia para evitar una mayor injuria cerebral por hipoglucemia (Hannah Glass y colaborador, 2018). Estas medidas iniciales apoyarán una adecuada homeostasis y se considera que deben realizarse dentro la primera hora de vida llamada, por su importancia, la hora de oro (Hannah Glass y colaborador, 2018).

En un plano más cercano a la encefalopatía hipóxico isquémica por asfixia perinatal es importante reconocer que la mayoría de las estrategias de neuroprotección estudiadas hasta el momento buscan disminuir de manera eficaz los efectos dañinos que se producen a nivel cerebral por la falla energética secundaria luego de un evento hipóxico isquémico; estos enfoques terapéuticos se basan fundamentalmente en disminución del estrés oxidativo, antagonizar la liberación de neurotransmisores excitatorios o bloquear sus receptores, acción antiinflamatoria, modulación inmunológica y disminución de la apoptosis (Nair Jayasree y colaborador, 2018).

En una visión rápida, se puede encontrar bibliografía de estudios clínicos y preclínicos de esas estrategias dentro de las que se puede nombrar a la hipotermia como una de las más estudiadas y utilizadas a nivel mundial pero también el uso de sustancias exógenas como el sulfato de magnesio o el alopurinol, entre otros, así como también el uso de sustancias endógenas como la melatonina, las células madres y la eritropoyetina, entre otras (Hua Cong y colaboradores, 2017); en este contexto nos enfocaremos en la eritropoyetina y en su enfoque clínico, bioquímico y terapéutico que engloba dentro de su uso para asfixia perinatal.

2.4.1 Eritropoyetina (EPO)

La EPO es una glicoproteína y citoquina pleiotrópica de 30,4 KD con 4 enlaces de carbono, su gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 7 y fue clonado por primera vez en 1984 (Xiong Tao, 2011), esta sustancia se sintetiza desde el periodo fetal en el hígado aunque después del nacimiento su síntesis pasa a cargo primordialmente de los riñones (Edibe Pembegül y colaboradores, 2016).

Su función fisiológica básica y más estudiada en el organismo es la eritropoyesis sin embargo se ha logrado concluir que cumple un papel importante en procesos antiinflamatorios, en la angiogénesis y en la neurogénesis (Edibe Pembegül y colaboradores, 2016).

En su papel dentro de la eritropoyesis, la EPO promueve la maduración de las células eritroides progenitoras en los glóbulos rojos e inhibe su apoptosis, además estimula la proliferación y diferenciación de estas células (Garg Bhawan Deep y colaboradores, 2017).

Por otro lado, su papel como neuroprotector se debe a que la EPO tiene receptores específicos a nivel cerebral en el hipocampo, corteza, cápsula interna, cerebro medio, células endoteliales, astrocitos, oligodendrocitos y en las células microgliales en donde tiene un efecto antiinflamatorio localizado, además inhibe la apoptosis mediada por el óxido nítrico, reduce el daño excitotóxico y promueve la reparación regulando la génesis neuronal y la diferenciación neuronal; pese a todas estas funciones, en el sistema nervioso

central se conoce que en circunstancias normales solamente entre 1-2% de la EPO circulante cruza la barrera hematoencefálica y lo hace principalmente por difusión pasiva (Cong Hua y colaboradores, January 2017) (Garg Bhawan Deep y colaboradores, 2017). Los receptores específicos de la EPO pertenecen a la superfamilia de las citoquinas clase I que se divide en dos tipos: los primeros son homodiméricos para eritropoyetina y se encuentran en la superficie de los precursores eritroides y en poca cantidad en las células neuronales; los segundos son heterodiméricos para eritropoyetina y otras citoquinas como las CD31, por ejemplo, que únicamente se encuentran en la membrana de las células neuronales; así mismo, se conoce que la EPO tiene una mayor afinidad por sus receptores homodiméricos y que, sin embargo, los receptores heterodiméricos aumentan de manera sustancial en las células neuronales luego de un evento de hipoxia lo que hace que se los considere receptores inducibles por hipoxia tipo I y los que producen los efectos beneficiosos descritos de la EPO a nivel cerebral (Xiong Tao, 2011).

En varios estudios clínicos se logró demostrar que, luego de una injuria hipóxico-isquémica, los receptores de EPO y su expresión aumentan de manera significativa además de su nivel en el líquido cefalorraquídeo y que la unión de la EPO a su receptor tuvo un efecto antiinflamatorio y limitó la muerte celular (Edibe Pembegül y colaboradores, 2016).

La EPO es una hormona citoprotectora que tiene un efecto antioxidante directo y puede ayudar a eliminar los radicales libres de oxígeno y, por lo tanto, reducir el daño tisular secundario al estrés oxidativo; este efecto es de vital importancia al hablar de asfixia perinatal ya que, durante el periodo de hipoxia, se producen radicales libres de oxígeno de manera masiva que, en un paso final, puede llevar a lesión orgánica secundaria (Wang Shu-Yun , 2017). Este efecto antioxidante de la EPO ocurre porque ésta tiene la capacidad de controlar varias vías de transducción durante los eventos de estrés oxidativo mediante la proteína quinasa B y la proteína JAK 2; además previene la peroxidación lipídica en la etapa de reperfusión post asfixia por incremento de la activación de la superóxido dismutasa y de la glutatión oxidasa que son enzimas citolíticas antioxidantes (Kumral Abdullah y colaboradores, 2011).

El efecto antiapoptótico de la EPO se debe a que modula la expresión de genes de la familia Bcl-2 que son reconocidos por su efecto antiapoptótico; de ellos, la expresión del gen Bcl-xL se incrementa de manera sustancial por la EPO y este es el gen encargado de frenar la expresión de los genes pro apoptóticos, como el Bax, que se ha encontrado como uno de los principales causantes de muerte celular durante la asfixia perinatal; además la EPO induce la activación de proteínas inhibitoras neuronales que inactivan la vía de las caspasas evitando que se active la apoptosis por esta vía y también estabilizan la membrana mitocondrial limitando todavía más la muerte celular (Kumral Abdullah y colaboradores, 2011).

La EPO promueve la remodelación neurovascular cuando existen microambientes desfavorables, como ocurre en la hipoxia, apoyando la revascularización con vasos neoformados que incrementan el aporte de oxígeno en los tejidos hipóxicos y disminuyen el riesgo de isquemia secundaria (Xiong Tao, 2011).

La respuesta antiinflamatoria de la EPO está mediada por la producción de citoquinas, de ellas la más importante es la interleucina 1B la cual frena la activación de otras citoquinas pro-inflamatorias y disminuye la respuesta de las células a éstas (WU YVONNE y colaboradores, 2015).

La EPO también tiene efectos neurotróficos, estos efectos se basan en la activación de varias vías de señalización intracelular relacionadas con supervivencia, diferenciación neuronal y plasticidad cerebral que incluyen estimulación del crecimiento axonal, formación de neurita, germinación dendrítica, aumento de la actividad eléctrica neuronal, modulación del calcio intracelular y síntesis de neurotransmisores lo que, en conjunto, mejora la capacidad de plasticidad cerebral, la conectividad sináptica y la actividad neuronal en general (Kumral Abdullah y colaboradores, 2011).

Además de sus efectos agudos, la EPO también tiene efectos que se mantienen a largo plazo; entre éstos estimula la liberación del factor de crecimiento, mejora la neurogénesis, la angiogénesis y promueve la reparación y la plasticidad cerebral; en cuanto a la neurogénesis, esta ocurre ya que la EPO dirige las células madre pluripotenciales que se encuentran en las zonas subventriculares del cerebro para que se diferencien en células neuronales en las zonas lesionadas por hipoxia–isquemia; en cuanto a la angiogénesis y reparación celular, la EPO interactúa con el factor de crecimiento endotelial vascular y estimula la producción de factores de crecimiento, como el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor neurotrófico derivado de células gliales, que tienen efectos sobre la supervivencia celular, la diferenciación celular y la vasculogénesis; además, se ha demostrado que la EPO aumenta la producción de oligodendrocitos en las regiones lesionadas del cerebro (WU YVONNE y colaboradores, 2015).

Dentro de los procesos de hipoxia asfixia sabemos que el glutamato es el principal neurotransmisor excitotóxico que afecta al cerebro y que puede llevar a mantener la falta de energía, generar apoptosis y, por excitación neuronal sostenida, pueden provocar la aparición de convulsiones (Xiong Tao, 2011). La EPO protege a las neuronas de lesiones excitotóxicas mediante el envío de señales que activan a las proteínas protectoras dentro de las que se cuentan la JAK/Stat, PI3K, lo cual aumenta la respuesta del sistema GABA y, además, produce péptidos con efecto anti epileptógeno (WU YVONNE y colaboradores, 2015).

El uso de la EPO en neonatos se considera seguro ya que no es tóxica y no se han documentado hasta el momento efectos secundarios relevantes (Edibe Pembegül y colaboradores, 2016).

El uso terapéutico de dosis bajas de EPO ha sido aprobado para tratar la anemia y se ha visto que las dosis que habitualmente se usan (de unas 250 UI por kilo de peso) no aumentan la concentración de EPO a nivel cerebral; sin embargo, dosis más altas (entre 300-500 UI por kilo) se han usado en eventos hipóxico isquémico perinatales y atraviesan de manera eficaz la barrera hematoencefálica la cual, en eventos de hipoxia isquemia, aumenta su permeabilidad a moléculas de gran tamaño como la EPO y producen un aumento marcado de ésta a nivel cerebral (Garg Bhawan Deep y colaboradores, 2017). En un estudio realizado por Wu y colaboradores se usaron dosis altas de eritropoyetina de hasta 2.500 unidades internacionales por kilo de peso en neonatos con asfixia perinatal que fueron adecuadamente toleradas, alcanzándose niveles plasmáticos de eritropoyetina que se consideraron neuroprotectores según estudios animales previos (Wu Yvonne y colaboradores, Octubre 2012).

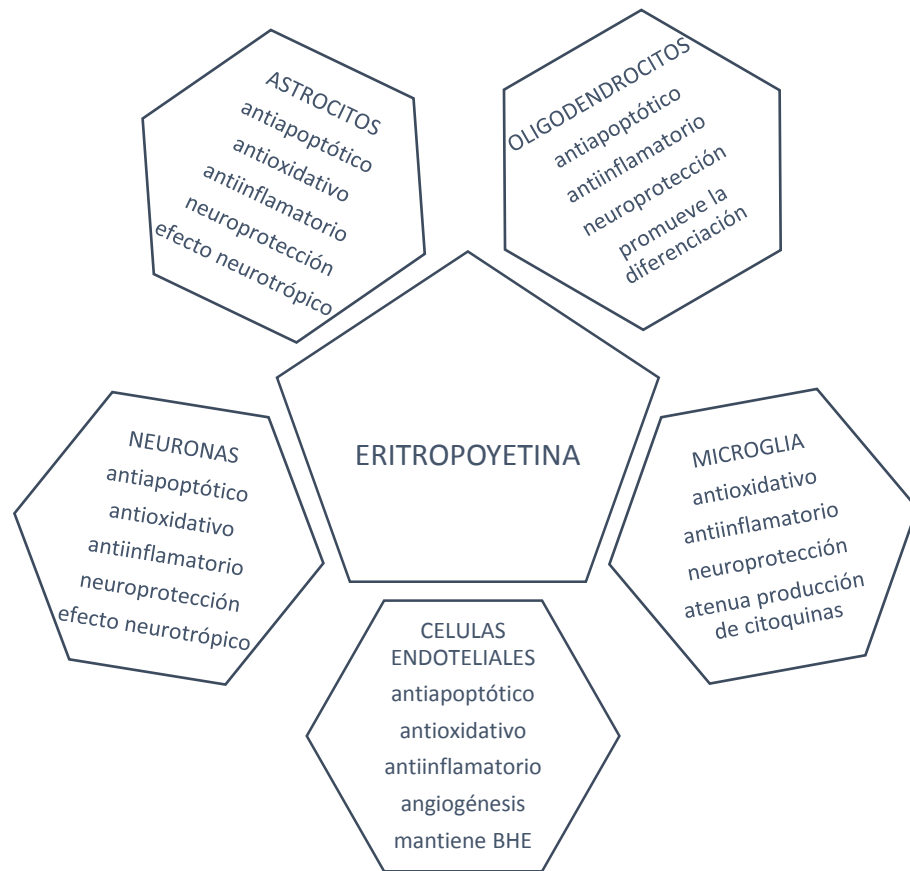


FIGURA 3. Ilustración esquemática de los efectos de la eritropoyetina en las células cerebrales.

BHE: barrera hematoencefálica

CAPÍTULO III

MATERIALES Y METODOS

3.1 LINEA DE INVESTIGACIÓN

Este estudio se circunscribe a la línea de investigación de dominio académico de vida digna y salud integral, en la línea de investigación de salud y grupos vulnerables.

3.2 JUSTIFICACIÓN

En las unidades de neonatología del país los niños diagnosticados de asfixia inicial grave esta entidad clínica se convierte en una patología primordial de manejo ya que, por sus bases fisiopatológicas, implica lesión cerebral secundaria a eventos iniciales de hipoxia que pueden llevar a isquemia y que puede conducir a lesión cerebral irreversible por necrosis, inflamación persistente basada en los propios mecanismos de protección endógena del neonato como son la respuesta inflamatoria aguda, la fase de recuperación y la fase de reparación neuronal que, al final, determinan la extensión del daño a nivel cerebral. Por estos motivos las estrategias de neuroprotección más básicas deberían estar enfocadas en modular estos mecanismos fisiopatológicos tratando de disminuir la respuesta inflamatoria cerebral y, con ello, disminuir los daños provocados por los radicales libres de oxígeno a fin de poder ser tratados de la mejor manera, pues pueden desencadenar complicaciones y secuelas sobre todo a nivel neurológico que entorpecerán la calidad de vida tanto del paciente como de la familia que cuidará del mismo. Estas son las razones que llevaron a

que, desde marzo del 2017, la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés utilice, dentro de sus protocolos terapéuticos de asfixia inicial grave, la eritropoyetina a altas dosis en estos pacientes; cabe mencionar que es la única unidad de neonatología en la ciudad de Quito que ha incorporado este medicamento con este fin terapéutico. En base a la evidencia disponible y de modo subjetivo, los médicos que laboran en la unidad han notado mejoría y menos complicaciones en los pacientes en los que ésta fue administrada versus los que no recibieron eritropoyetina; sin embargo no se han medido esas diferencias, razón por la cual se justifica la realización del presente estudio a fin de recolectar información dentro de una unidad operativa que represente nuestra realidad como población así como de los beneficios posibles que se puedan obtener en el periodo neonatal al incorporar el uso de eritropoyetina dentro del manejo de asfixia inicial pues, de llegarse a resultados alentadores, se podrá sugerir con una base más sólida el uso universal de este medicamento en el resto de unidades de neonatología del país, buscando así estrategias que disminuyan las posibles complicaciones sobre todo a nivel del desarrollo neurológico por asfixia a corto, mediano y largo plazo.

Además, cabe mencionar que este estudio se deberá considerar el punto de partida para muchos otros de seguimiento a edades más tardías de los pacientes a fin de afianzar los resultados obtenidos en el mismo.

3.3. PROBLEMA DE INVESTIGACION

En el conocimiento de que la asfixia perinatal es una patología importante dentro de las unidades de neonatología del país y que sus consecuencias neurológicas, si no se recibe tratamiento adecuado, pueden ser catastróficas, a nivel mundial se buscan y estudian a diario estrategias para evitar la progresión del daño por hipoxia isquemia, de acuerdo a bases fisiopatológicas y bioquímicas que consideren la inmadurez cerebral propia de los recién nacidos y, con la finalidad de mejorar las terapéuticas en nuestra realidad local, se plantea el siguiente problema de investigación: ¿Cuál es el impacto de la administración de eritropoyetina sobre los días de hospitalización, inicio de la alimentación por succión y presencia de convulsiones en neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave?

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. Objetivo general

Evaluar el impacto sobre los días de hospitalización, inicio de la alimentación por succión y presencia de convulsiones en neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave nacidos en el Hospital Enrique Garcés que recibieron eritropoyetina versus los que no la recibieron dentro del protocolo para manejo de asfixia utilizado en el periodo comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2017.

3.4.2 Objetivos específicos

1. Determinar el número de días de hospitalización de los neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave nacidos en el Hospital Enrique Garcés que recibieron eritropoyetina comparado con los que no recibieron eritropoyetina.
2. Establecer el momento de inicio de la alimentación por succión en neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave nacidos en el Hospital Enrique Garcés que recibieron eritropoyetina comparado con los que no recibieron eritropoyetina.
3. Identificar los neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave que presentaron convulsiones entre los que usaron eritropoyetina versus que no recibieron eritropoyetina.
4. Valorar si el uso de eritropoyetina de manera protocolizada para tratamiento de asfixia perinatal grave disminuye la morbimortalidad global para recién nacidos con diagnóstico asfixia inicial grave.

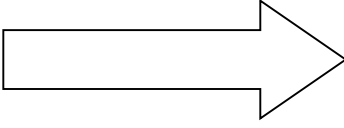
3.5. HIPOTESIS

La administración de eritropoyetina en neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave determina disminución en los días de hospitalización, días de inicio para la alimentación por succión y disminución de la presencia de convulsiones.

3.6. METODOLOGIA

3.6.1. Operacionalización de las variables

Matriz de Variables

VARIABLES INDEPENDIENTES			VARIABLE DEPENDIENTE	
Uso de eritropoyetina			Determina los días de hospitalización, inicio para la alimentación por succión y presencia de convulsiones	

Variables	Definición conceptual	Dimensión	Indicador	Escala
Neonato	Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de edad	Tiempo transcurrido	Edad en minutos, horas o días desde el nacimiento hasta los 28 días posnatales	1: horas, minutos o días vida posnatal
Recién nacido a termino	Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación, equivalente a un producto de 2,500 gramos o más	Tiempo de gestación	Edad gestacional al nacimiento mayor de 37 semanas	1: semanas de gestación al nacimiento
Área de neonatología	Sala de cuidados intensivos e intermedios de los neonatos según su condición de salud.	Geográfico	Lugar de hospitalización del neonato	1: Cuidados Intermedios 2: Cuidados intensivos

Tamizaje de casos con asfixia	Condición del recién nacido al nacimiento	Valoración clínica	Puntaje de APGAR	APGAR < o igual a 7 a los 5 minutos
Asfixia inicial grave	Secuela clínica en neonato secundaria a hipoxia inicial grave	Laboratorio gasométrico	pH menor a 7 Exceso de base mayor a - 12 mEq/l	1: pH 2: Exceso de base
Tratamiento de asfixia con eritropoyetina	Pacientes con diagnóstico de asfixia inicial grave que recibieron eritropoyetina recombinante humana a dosis de 2500UI/Kg día, 1 dosis cada día por 5 dosis totales como parte de su tratamiento.	Uso de eritropoyetina	Recibe eritropoyetina	1: Si 2: No
Días de hospitalización	Tiempo de permanencia en hospitalización	Días	Número de días desde su diagnóstico al alta	1: Número de días
Inicio de alimentación por succión	Alimentación de recién nacido por vía enteral por medio del mecanismo de succión	Días	Edad en días a los que se inicia alimentación por succión	1: Edad en días

Presencia de convulsiones	Descarga sincrónica excesiva de un grupo neuronal que puede manifestarse con síntomas motores, sensitivos o autónomos	Clínica	Crisis convulsivas sean simples, complejas, focales, generalizas, tónico, clónicas o tónico clónicas	1: Presencia 2: Ausencia
----------------------------------	---	---------	--	-----------------------------

3.7 POBLACION Y MUESTRA

3.7.1 Universo y muestra de estudio

El universo y muestra del presente estudio estuvo comprendido por todos los recién nacidos a término; es decir con una edad gestacional entre 37 y 41,6 semanas al nacimiento, tanto de sexo masculino y femenino, nacidos en la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés en el periodo comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2017, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecido para el estudio. Ya que se consideró que la asfixia es una patología muy relevante dentro del periodo neonatal se decidió incluir todos los casos de asfixia inicial grave que se presentaron durante los dos años que fueron estudiados; estos casos fueron un total de 36 en el año 2016 y 44 en el año 2017, casos seleccionados en base al valor de la escala de Apgar menor a 7 a los 5 minutos de vida, mismos que se encontraron en la base de datos magnética de los nacidos vivos de la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés y se confirmaron mediante revisión manual de la gasometría de sangre de cordón realizada en el periodo neonatal

inmediato en la que se corroboró evidencia del valor de pH arterial < 7 y/o un déficit de base inferior a $- 12$ mmol/l.

Ya que se estudió el 100 por ciento de la población de recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de tiempo del estudio, no se requirió cálculo muestral.

3.8 TECNICA DE MUESTREO

3.8.1 Sujetos del estudio

Durante un lapso de dos meses consecutivos, por tratarse de un estudio retrospectivo, se realizó una revisión manual exhaustiva de las bases de datos físicas y magnéticas de los neonatos de la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés para recabar los números de las historias clínicas de aquellos que tuvieron un puntaje en el test de Apgar a los cinco minutos de vida de 7 o menos, posteriormente se acudió al servicio de estadística de la mencionada casa de salud y se incluyeron en el estudio las historias clínicas de aquellos recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión especificados, que fueron hospitalizados en la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés con diagnóstico de asfixia inicial grave en el periodo comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2017.

Se procedió a la conformación de los dos grupos de comparación según lo especificado a continuación:

Grupo 1 (casos): recién nacidos en el Hospital Enrique Garcés hospitalizados en la Unidad de Neonatología con diagnóstico de asfixia inicial grave que dentro de su protocolo manejo de asfixia recibieron eritropoyetina.

Grupo 2 (controles): recién nacidos en el Hospital Enrique Garcés hospitalizados en la Unidad de Neonatología con diagnóstico de asfixia inicial grave que dentro de su protocolo manejo de asfixia no recibieron eritropoyetina

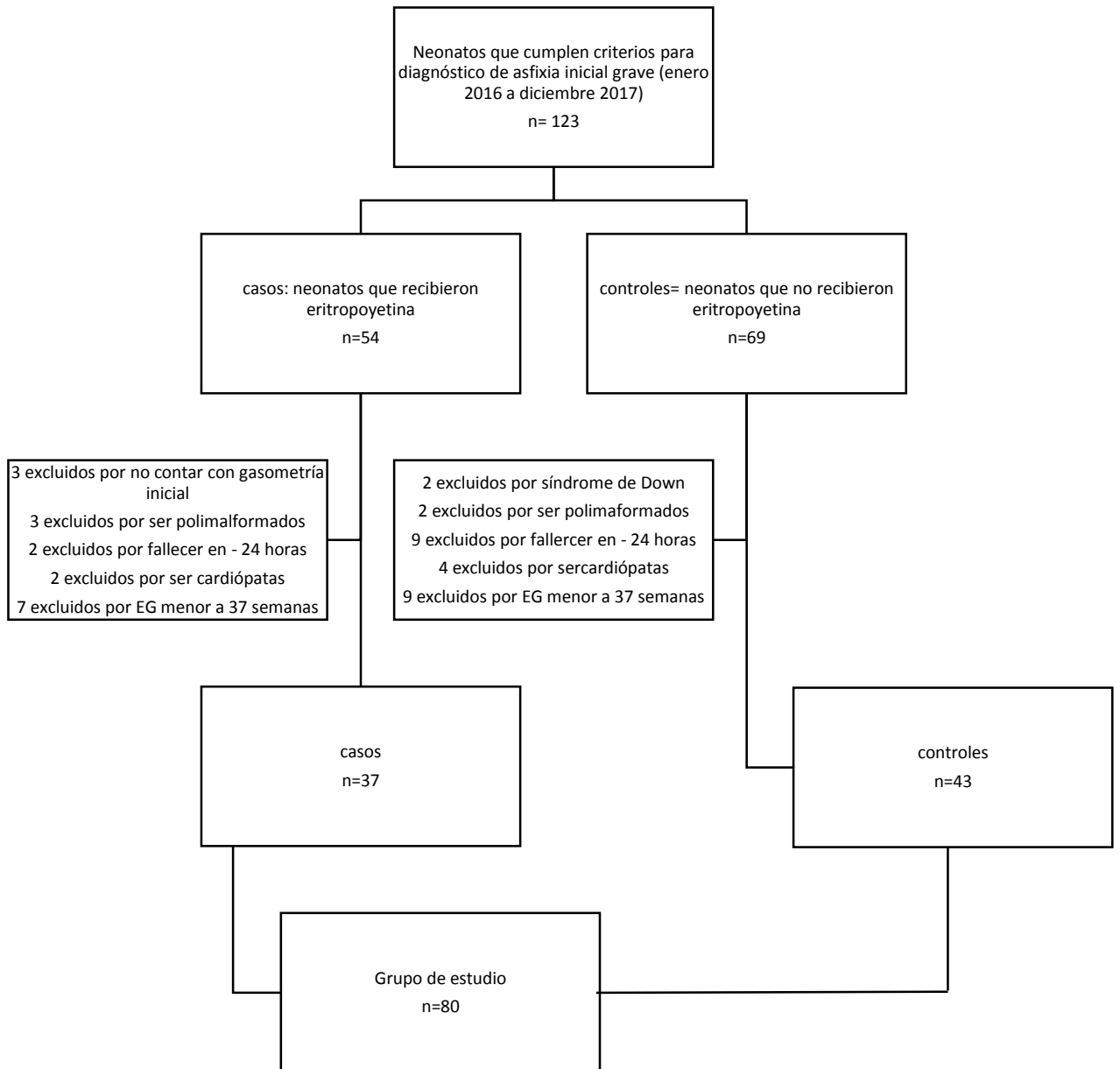


FIGURA 4. Flujograma de selección de sujetos de estudio
EG: edad gestacional, n: número

3.9 CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron las historias clínicas del periodo comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2017 de todos los pacientes hospitalizados:

- Recién nacido a término con diagnóstico de asfixia inicial grave determinada por gasometría de sangre del cordón umbilical realizada dentro de la primera media hora de vida que presente pH menor a 7, y/o exceso de base menor a menos 12, además de APGAR de 7 o menos a los 5 minutos de vida.
- Recién nacidos que se ingresaron a la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés con diagnóstico de asfixia inicial.
- Recién nacidos que recibieron manejo terapéutico en base al protocolo de manejo de asfixia vigente en cada año.

3.10 CRITERIOS DE EXCLUSION

Se descartó del estudio las historias clínicas del periodo comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2017 de todo paciente hospitalizado:

- Recién nacido que, a pesar de tener diagnóstico de asfixia inicial grave, no tuvieron una gasometría inicial para corroborar su diagnóstico.
- Aquellos recién nacidos con comorbilidades de base como cardiopatías congénitas, síndromes cromosómicos o genéticos.
- Aquellos recién nacidos transferidos de otras casas de salud con el mencionado diagnóstico.

3.11 DISEÑO

Estudio casos-control: observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico para valoración del impacto del uso de eritropoyetina en los neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave nacido en el Hospital Enrique Garcés.

3.12 MATERIALES Y METODOS

3.12.1 Técnicas, instrumentos y estandarización

Se realizó la revisión manual a detalle de las historias clínicas físicas en el Servicio de Estadística del Hospital Enrique Garcés de los recién nacidos que fueron hospitalizados en su Unidad de Neonatología entre enero del 2016 a diciembre del 2017 y de los neonatos que cumplieron los criterios de inclusión; los datos obtenidos de las historias clínicas se registraron de manera manual en el instrumento de recolección de datos (ver ANEXO 1). De cada historia clínica se procedió a recabar la siguiente información:

- Número de historia clínica
- Edad gestacional al nacimiento para asegurar un universo heterogéneo
- Verificación de hospitalización en cualquiera de los ambientes que para el efecto dispone la Unidad de Neonatología.
- Datos gasométricos que confirmen el diagnóstico al nacimiento de asfixia inicial grave: potencial hidrogeno y exceso de base.
- En caso de haberla recibido: uso de eritropoyetina como terapia para asfixia incluyendo: dosis por kilo de peso, frecuencia de administración y días totales

recibidos.

- Se recabaron también los datos de los pacientes con asfixia inicial grave que no usaron eritropoyetina como parte de su terapéutica.
- Número de días totales desde el nacimiento hasta el inicio de la alimentación por succión exclusiva.
- Presencia o ausencia de episodios catalogados como eventos convulsivos desde el nacimiento hasta el alta del recién nacido.
- Número total de días que el recién nacido permaneció hospitalizado en la Unidad de Neonatología, corroborados por su fecha de alta médica.

La información recopilada se ingresó en la base de datos creada para el efecto en el programa informático SPSS versión 24 para el respectivo análisis estadístico y obtención de resultados.

3.13 PLAN DE ANÁLISIS

En el análisis de datos se decidió expresar las variables cualitativas en porcentajes y las variables cuantitativas mediante media, mediana y moda; además, se realizó análisis bivariado mediante prueba t para muestras pareadas. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas si el valor de probabilidad de error fue menor a 5% ($p < 0,05$), manteniendo intervalo de confianza del 95%.

3.14 ASPECTOS BIOETICOS

3.14.1 Normas éticas

- **Este estudio se basó en el Artículo 20 de la Declaración de Helsinki que dice:**

“La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.”

- Además, se basó en el respeto al derecho de confidencialidad de los datos obtenidos.

3.14.2 Propósito del estudio

El presente estudio tiene como principal propósito el valorar si existe algún impacto al usar eritropoyetina de manera protocolizada en neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave nacidos en la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés, en base a tres aspectos neurológicos básicos que incluyen episodios convulsivos, coordinación succión/deglución durante la alimentación y estancia hospitalaria total lo cual se puede considerar, según nuestra revisión bibliográfica, como factores diagnósticos y pronósticos de compromiso neurológico desde la edad neonatal, lo cual nos llevará a una importante contribución para la neonatología y la neurología pediátrica.

3.14.3 Procedimiento

Se realizó la revisión retrospectiva manual de cada historia clínica de los neonatos que cumplieron los criterios de inclusión, posteriormente se recabaron los datos pertinentes en una hoja física realizada para este fin, luego se generó una base de datos electrónica con la cual se procesaron los datos para obtener los resultados.

3.14.4 Beneficios para los sujetos involucrados en el estudio

El estudio dará pautas importantes en base a sus resultados para valorar la necesidad de la incorporación de nuevas terapias en las unidades de salud del país a fin de evitar comorbilidades asociadas a la asfixia inicial grave de obtenerse los resultados positivos que se esperan del mismo; de obtenerse resultados negativos, en cambio, marcará un camino para buscar en los neonatos mayores estudios de estas pautas terapéuticas ya instauradas en países desarrollados y de otras acciones y sus posibles peculiaridades para que puedan instaurar en nuestra población.

3.14.5 Riesgos y posibles molestias

El riesgo más importante del estudio es la no obtención de resultados positivos del mismo en cuanto a uso de eritropoyetina ya que, al no trabajarse de manera directa con el paciente, se evita el riesgo e incomodidades a los mismos y a sus padres.

3.14.6 Obtención de consentimiento para la participación en el estudio

Las autoridades de la institución en la que se realizó el estudio, en conjunto con el personal que labora en el Servicio de Estadística y en la Unidad de Neonatología fueron informados de manera personal sobre las intervenciones, dimensiones y especificaciones de lo que se realizó y los posibles resultados a obtenerse además del importante beneficio general a nivel de investigación que se obtuvo al dar su consentimiento. Así mismo, se solicitó la autorización a las autoridades respectivas de la casa de salud y personal de estadística a cargo del manejo de historias clínicas de manera manual por el médico a cargo de la recolección de los datos que es la autora del presente trabajo.

3.14.7 Confidencialidad de la información

La información es confidencial por los autores, no se divulgarán los nombres de los pacientes que se incluyeron en el estudio pues se mantendrán anónimos; además, se tendrá reserva con los números de las historias clínicas de tal manera que el manejo de los datos se realizará a partir de un código asignado por la autora y, por lo tanto, se conservará la confidencialidad de los datos obtenidos ya estos fueron utilizados de manera exclusiva para esta investigación.

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN

4.1.1 Línea de base

La población que fue sometida a este estudio parte de una línea de base homogénea, en esta línea de base la homogeneidad se basa en que el 100% de los neonatos tuvieron diagnóstico de asfixia inicial grave dada por datos cuantitativos observados en la gasometría de sangre arterial realizada dentro de los primeros 30 minutos de vida, con un valor de pH de 7 o menor y un déficit de base de -12 o menor; en el grupo de neonatos que recibieron eritropoyetina el 100 % recibió una dosis de 2000 unidades internacionales una vez por día por un total de 5 días, grupo que fue considerado como *casos*, mientras el grupo *control* fueron aquellos neonatos que no recibieron eritropoyetina dentro de su tratamiento de asfixia.

TABLA 1. LINEA DE BASE DE NEONATOS QUE FORMARON PARTE DEL ESTUDIO

VARIABLES	N	%
GRUPO CASOS: EPO 2000UI/KG QD POR 5 DIAS	37	46.3
GRUPO CONTROL: SIN EPO	43	53.7

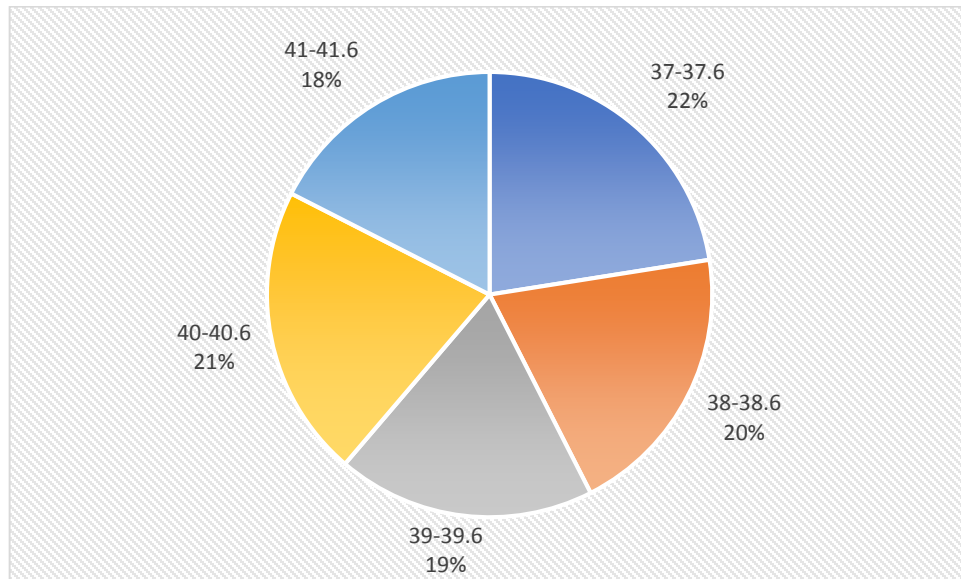
Fuente: Base de datos de la tesis
Autor: Isabel Melo

4.1.2 Edad

El 100 % de los recién nacidos valorados (que correspondieron a 80 en total) fueron a término, es decir tenían una edad gestacional al nacimiento entre 37 y 41 semanas con seis días, con una media de $39,1 \pm 1,44$ semanas de gestación.

De los 80 neonatos, 22,5% (n = 18) correspondieron a una edad gestacional entre 37 a 37 semanas con seis días, 21.3% (n = 17) tuvieron entre 40 y 40 semanas con seis días, 20% (n = 16) tuvieron entre 38 a 38 semanas con seis días, 18,8% (n = 15) tuvieron entre 39 a 39 semanas con seis días y 17,5% (n = 14) tuvieron entre 41 a 41 semanas con seis días de gestación.

FIGURA 5. DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN SEMANA DE GESTACION



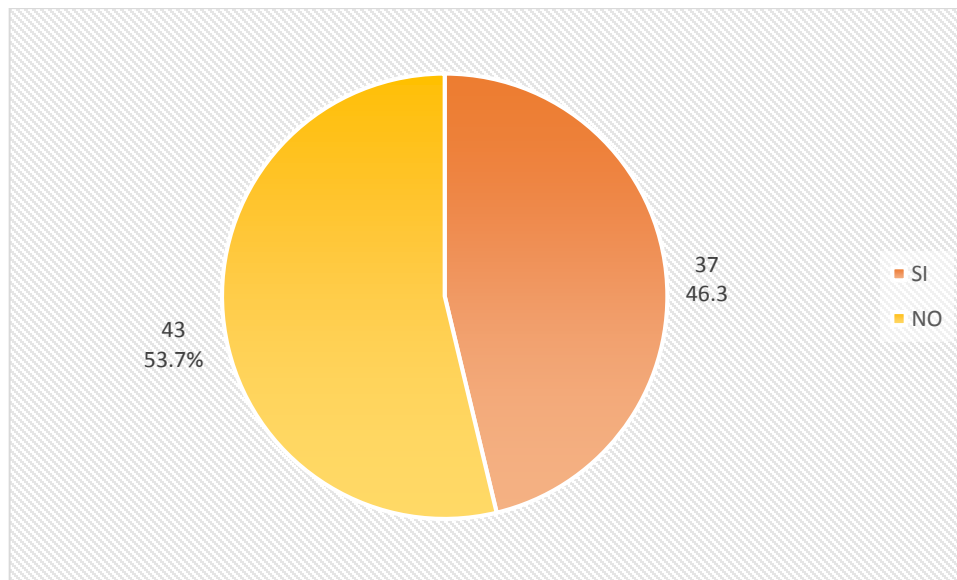
Fuente: Base de datos de la tesis
Autor: Isabel Melo

4.2 RESULTADOS SOBRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

4.2.1 Eritropoyetina

De los 80 neonatos que se incluyeron en el estudio, un total del 46,3% ($n = 37$) de los casos recibieron eritropoyetina como parte de su tratamiento para asfixia inicial grave, mientras que el 53.7% ($n = 43$) de los casos no recibieron eritropoyetina como parte de su tratamiento.

FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN USO DE ERITROPOYETINA



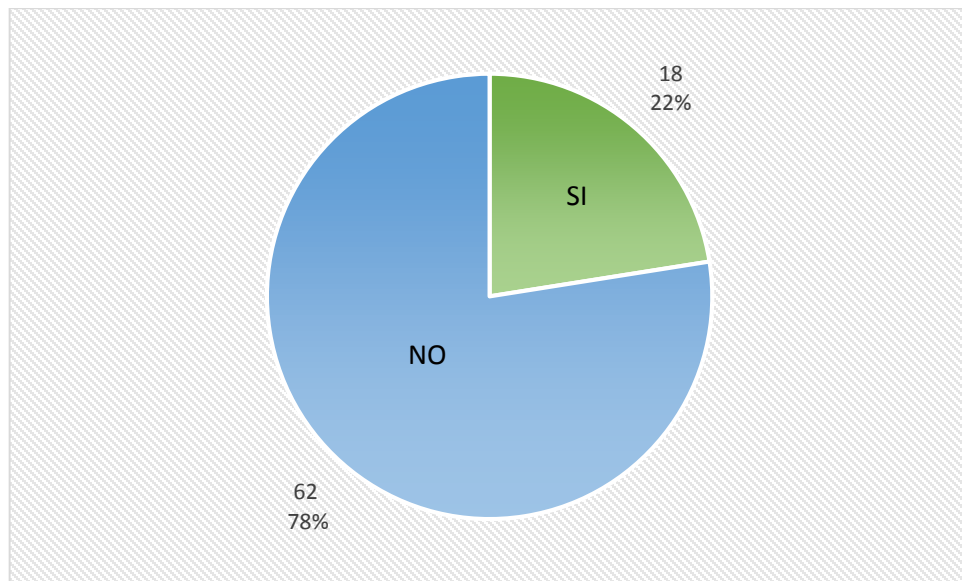
Fuente: Base de datos de la tesis

Autor: Isabel Melo

4.2.2 Convulsiones

Del grupo estudiado, el 22,5 % (n = 18) de los neonatos diagnosticados de asfixia inicial grave presentaron convulsiones, mientras que el 77,5% (n = 62) de los neonatos no las presentaron.

FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN PRESENCIA DE CONVULSIONES

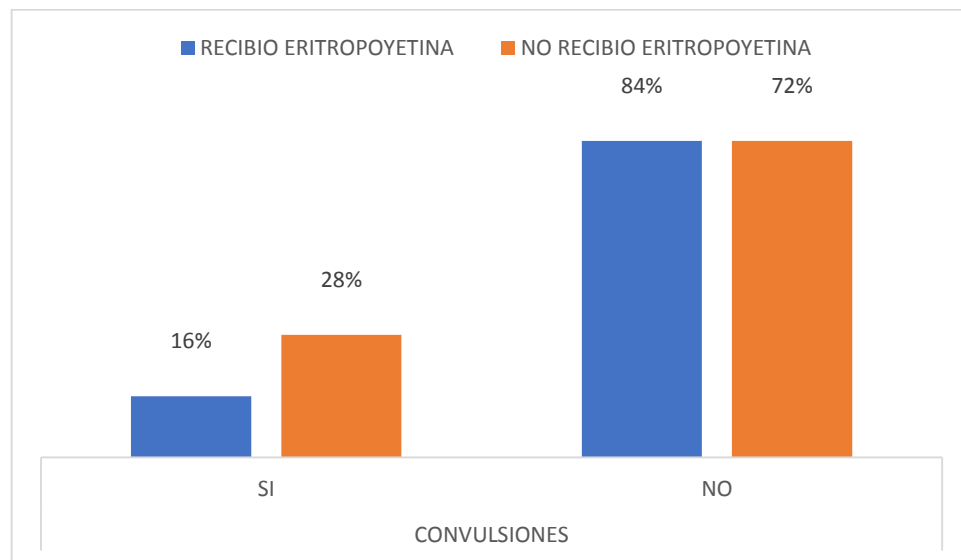


Fuente: Base de datos de la tesis
Autor: Isabel Melo

En cuanto al grupo que recibió eritropoyetina, conformado por 37 pacientes, fueron el 16,2% (n = 6) de los neonatos que presentaron convulsiones, mientras que el 83,8% (n = 31) de los neonatos no las presentaron.

En el grupo de neonatos que no recibieron eritropoyetina, conformado por 43 pacientes, un total de 27,9% (n = 12) presentaron convulsiones, mientras que el 72,1% (n = 31) de los neonatos no presentaron convulsiones.

FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE CASOS QUE PRESENTARON CONVULSIONES SEGÚN USO DE ERITROPOYETINA



Fuente: Base de datos de la tesis
Autor: Isabel Melo

Al realizar el análisis de variables entre uso de eritropoyetina y convulsiones en los 80 neonatos que fueron estudiados vemos que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre el grupo que recibió eritropoyetina y el grupo que no la recibió, tal como se detalla en las tablas a continuación.

TABLA 2. ASOCIACIÓN ENTRE USO DE ERITROPOYETINA Y PRESENCIA DE CONVULSIONES

		CONVULSIONES		Total
		SI	NO	
USO DE ERITROPOYETINA	RECIBIO ERITROPOYETINA	6	31	37
	NO RECIBIO ERITROPOYETINA	12	31	43
Total		18	62	80

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi- cuadrado de Pearson	1,559 ^a	1	0.212		
Corrección de continuidad^b	0.960	1	0.327		
Razón de verosimilitud	1.588	1	0.208		
Prueba exacta de Fisher				0.285	0.164
Asociación lineal por lineal	1.539	1	0.215		

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para USO DE ERITROPOYETINA (SI / NO)	0.500	0.167	1.501

Para cohorte CONVULSIONES = SI	0.581	0.242	1.395
Para cohorte CONVULSIONES = NO	1.162	0.920	1.468
N de casos válidos	80		

4.2.3 Días de inicio de alimentación por succión

En cuanto a los días de inicio de alimentación por succión en los 80 neonatos estudiados, se encontró una media de 5,45 +/- 8,9 días (IC 95%: 1-57) días para el inicio de la alimentación por succión; sin embargo, la moda en días de alimentación fue de 2 días. El 50% de los casos inició la alimentación por succión en menos de 3 días.

En el grupo de neonatos que recibieron eritropoyetina (n = 37) como parte de su tratamiento, la media de días de inicio de alimentación por succión fue de 3,35 +/- 2,8 días (IC 95%: 1-13), sin embargo, la moda de inicio de alimentación por succión en este grupo fue de 2 días, 50% de los casos iniciaron succión en menos de 3 días.

Mientras que en el grupo de neonatos que no recibieron eritropoyetina (n = 43) como parte de su tratamiento, la media de días de inicio de alimentación por succión fue de 7,26 +/- 11,6 días (IC 95%: 1-57), sin embargo, la moda de inicio de la alimentación por succión en este grupo fue de 4 días, 50% de los casos iniciaron succión en menos de 4 días.

Al realizar el análisis de variables entre uso de eritropoyetina e inicio de la alimentación por succión en los 80 neonatos que fueron estudiados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.05$) entre el grupo que recibió eritropoyetina y el grupo que no la recibió, tal como se detalla en la tabla a continuación.

TABLA 3. ANALISIS DESCRIPTIVO DE DIAS DE ALIMENTACION POR SUCCION SEGÚN USO DE ERITROPOYETINA

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
SI -EPO	37	3.35	2.889	0.475	2.39	4.31	1	13
NO- EPO	43	7.26	11.654	1.777	3.67	10.84	1	57
Total	80	5.45	8.936	0.999	3.46	7.44	1	57

PRUEBA T PARA MUESTRAS PAREADAS EN DIAS DE INICIO DE ALIMENTACIÓN POR SUCCIÓN SEGÚN USO DE ERITROPOYETINA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	303.182	1	303.182	3.938	0.050

4.2.4 Días de hospitalización

En cuanto a los días totales de hospitalización en los 80 neonatos estudiados, se encontró una media de 11,3 +/- 11 días (IC 95%: 2-64) de estancia hospitalaria; sin embargo, la moda de días de hospitalización fue de 6 días, con una mediana de 8 días. El 50% de los casos tuvo más de 8 días de hospitalización.

TABLA 4. ANALISIS DESCRIPTIVO DE DIAS DE HOSPITALIZACION EN LOS NEONATOS

Media	11.31
Mediana	8.00
Moda	6.00
Desviación estándar	11

En el grupo de neonatos que recibieron eritropoyetina (n = 37) como parte de su tratamiento, la media de días de hospitalización fue de 10,1 +/- 8,3 días (IC 95%: 5-43); sin embargo, la moda de días de hospitalización en este grupo fue de 6 días, lo cual representa un total de 37,8% (n = 14) neonatos de este grupo (37,8%).

Mientras que, en el grupo de neonatos que no recibieron eritropoyetina (n = 43) como parte de su tratamiento, la media de días hospitalización fue de 12,3 +/- 12.9 días (IC 95%: 2-64); sin embargo, la moda de días de hospitalización en este grupo fue de 6 días lo que presenta un total de 14% (n = 6) neonatos de este grupo (14%).

Al realizar el análisis de variables entre uso de eritropoyetina y días de hospitalización en los 80 neonatos que fueron estudiados, vemos que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre el grupo que recibió eritropoyetina y el grupo que no la recibió, tal como se detalla en la tabla a continuación.

TABLA 5. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS DIAS DE HOSPITALIZACION EN LOS NEONATOS EN RELACION CON ERITROPOYETINA

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
SI-EPO	37	10.14	8.394	1.380	7.34	12.93	5	43
NO-EPO	43	12.33	12.908	1.968	8.35	16.30	2	64
Total	80	11.31	11.040	1.234	8.86	13.77	2	64

PRUEBA T PARA MUESTRAS PAREADAS DIAS DE HOSPITALIZACION EN LOS NEONATOS EN
RELACION CON ERITROPOYETINA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	95.421	1	95.421	0.781	0.380

CAPITULO V

DISCUSIÓN

La eritropoyetina se considera uno de los agentes endógenos actuales con efecto neuroprotector agudo ya que a nivel cerebral presenta efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiapoptóticos y de neurogénesis, eventos bioquímicos y fisiológicos importantes para la reparación celular (Juul Sandra E. y colaboradores, 2018) .

Como dato importante de inicio del uso de eritropoyetina para asfixia perinatal en neonatos, Zhu y colaboradores realizaron un estudio que incluyo 83 recién nacidos a término con diagnóstico de asfixia inicial grave corroborada por gasometría entre el año 2003 al 2007 a los cuales administraron como parte de su tratamiento para asfixia eritropoyetina en dosis de 300 a 500 UI/kg de peso, por dos semanas consecutivas una vez

por día; ellos concluyeron que estas dosis de eritropoyetina fueron seguras y disminuyeron el compromiso neurológico cuando se valoraron los pacientes a los 18 meses de edad (Zhu y colaboradores, agosto 2009). Sin embargo, en este estudio se crearon importantes interrogantes en cuando a la dosis óptima que es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y el tiempo de administración para el uso de eritropoyetina en hipoxia/isquemia neonatal ya que solamente existían estudios específicos a este respecto en animales (Zhu y colaboradores, agosto 2009).

Tratando de responder a estas dudas, Wu y colaboradores realizaron un estudio prospectivo caso-control en el que 15 recién nacidos con diagnóstico de asfixia inicial recibieron como parte de su tratamiento eritropoyetina a dosis de 2500 UI/kg de peso una vez al día por 5 días, con esta pauta terapéutica observaron mejoría clínica a nivel neurológico en los pacientes cuando fueron valorados de manera integral a los 6 meses de edad en comparación con el grupo control que no recibió eritropoyetina (WU YVONNE y colaboradores, 2015). En nuestro estudio se pudo corroborar que la dosis recibida por los 37 neonatos de eritropoyetina es aquella considerada alta: de 2000 UI/kg de peso una vez al día por un total de 5 días, por falta de material en la unidad de salud no se pudieron medir en su momento concentraciones plasmáticas posterior a la dosis recibida.

Al respecto de la presencia de convulsiones en neonatos con asfixia, Malla en el 2017, publicó un estudio casos-contróles que contó con 100 neonatos con diagnóstico de asfixia inicial; de estos, 50 neonatos fueron parte del grupo casos los cuales recibieron eritropoyetina a dosis de 500 UI/kg una vez por día en días alternos por un total de 5 dosis. Durante la valoración en la etapa neonatal en este estudio se observó que el uso de eritropoyetina disminuyó la presencia de convulsiones ($p = 0.001$) en relación con el grupo control (Malla y colaboradores, 2017), Elmanhdy también encontró significancia estadística, ya que se vio que aquellos que recibieron eritropoyetina a dosis altas de 2.500 UI/kg de peso no presentaron alteraciones en el electroencefalograma y se evidenció una disminución de la presencia clínica de convulsiones en comparación con el grupo control ($p < 0.01$) (Elmahdy y colaboradores, May 2010). Sin embargo, en los resultados obtenidos en nuestro estudio en relación al uso de eritropoyetina y presencia de convulsiones no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.1$) en los episodios de convulsiones en los neonatos que hayan sido evidenciado clínicamente por el personal de salud y corroborados con EEG. Cabe mencionar a este respecto que en nuestro estudio no se realizó observación o valoración de los pacientes después del periodo neonatal.

Si valoramos los días de tardanza para el inicio de la alimentación por succión, un estudio publicado en el año 2017 (que incluyó 100 neonatos con asfixia inicial grave de los cuales 50 recibieron tratamiento con eritropoyetina por 5 dosis en total) la media de días de inicio de alimentación por succión en este grupo fue de 7,4 +/- 4,8 días mientras que en el grupo control fue de 11,3 +/- 5,3 días, datos que sí arrojaron significancia estadística ($p = 0.008$)

a favor del uso de eritropoyetina (Malla y colaboradores, 2017); este dato es similar al encontrado en nuestro estudio ya que hallamos diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.05$) en cuanto al inicio de días de alimentación a favor del grupo que recibió terapia con eritropoyetina; en nuestros datos, la media de días de inicio de alimentación en el grupo de casos fue de $3,35 \pm 2,88$ días.

En relación a los días de hospitalización, el estudio de Malla y colaboradores determinó que en el grupo que recibió eritropoyetina la media de días de hospitalización fue de $9,7 \pm 6,7$ días mientras que en el grupo control fue de $13,5 \pm 8,1$ días lo que arrojó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$) (Malla y colaboradores, 2017). Al respecto, en nuestro estudio se vio que en cuanto a días de hospitalización no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo caso (media de 10 días de hospitalización) y el grupo control (media de 12 días de hospitalización) ($p = 0.38$). Sin embargo, es importante considerar que algunos de los pacientes presentaron complicaciones como infecciones nosocomiales que prolongaron su estancia hospitalaria y que se consideraron patologías no asociadas de manera directa a la asfixia inicial grave lo que crearía una diferencia entre nuestra población y la población estudiada por Malla y colaboradores.

Es importante especificar que en todos los estudios revisados se realizó un seguimiento a largo plazo de los neonatos que ingresaron, en algunos casos hasta los 24 meses de vida,

lo que permitió conseguir datos más fiables y precisos en cuanto a ventajas a nivel neurológico de las terapéuticas instauradas, que no fueron motivos de este estudio.

La eritropoyetina es un agente que aun requiere estudios adicionales ya que sus bases bioquímicas y fisiopatológicas ya conocidas nos marcan un camino promisorio para su intervención en la asfixia perinatal y la necesidad de terapias que eviten las potenciales secuelas neurológicas asociadas a corto, mediano y largo plazo. A este respecto Juul y colaboradores se encuentra en la fase dos de un estudio caso control que involucra a pacientes con asfixia inicial quienes en su periodo neonatal recibieron terapia con eritropoyetina a dosis de 1000 UI/kg de peso por 5 dosis en el caso del grupo casos y solución salina en el caso del grupo control, este estudio planifica un seguimiento de los pacientes y de las de variables de posible alteración neurológica desde el nacimiento hasta los 24 meses de vida (Juul Sandra E. y colaboradores, 2018) y existen varios estudios que se están realizando al momento en este mismo sentido de los cuales se podrá tener resultados en el futuro próximo. Este tipo de investigaciones deben ser replicadas en todas las realidades para obtener datos más confiables.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- Se observa que el porcentaje de recién nacidos diagnosticados de asfixia inicial grave en la unidad de salud en la que se llevó a cabo la investigación supera por mucho los reportes internacionales.
- En cuanto a la edad gestacional en los recién nacidos, dentro de los límites establecidos en el estudio, no fue un determinante relacionado con la asfixia.
- En relación a la presencia de convulsiones, se pudo concluir que no existe en el periodo neonatal diferencias entre el uso y el no uso de eritropoyetina.
- Al hablar de días de alimentación se corroboró que existe un beneficio en este aspecto en el grupo que recibió eritropoyetina, ya que ellos se alimentaron en una gran proporción por succión exclusiva dentro de los primeros dos días de vida.
- En cuanto a los días de hospitalización no se encontró que el grupo que usó eritropoyetina presente una disminución en relación al grupo que no la recibió.

6.2 RECOMENDACIONES

- Dando una visión global se puede concluir que es de relevancia que las unidades de salud integren en sus protocolos de tratamiento nuevas entidades terapéuticas con el debido respaldo científico, tal como acontece con la eritropoyetina en la asfixia ya que cualquier herramienta que mejore el pronóstico general de un paciente debe ser considerada a la hora de su manejo integral.
- Se recomienda que se realice un estudio observacional prospectivo a más largo plazo y que incluya más casos de neonatos con asfixia, a fin de determinar de manera más objetiva y veraz las terapéuticas usadas, complicaciones y beneficios de las mismas, esto permitirá limitar sesgos de la valoración retrospectiva que se pudieron presentar en el presente estudio.
- Es importante realizar un seguimiento a largo plazo de aquellos pacientes que sufrieron eventos de hipoxia neonatal, por lo que este estudio abre las puertas para estudios de seguimiento y valoración neurológica en edades posteriores que requieren mayor desarrollo general y así se corroborarán o descartarán los hallazgos del presente estudio.
- También se recomienda realizar estudios de este tipo en todas las unidades de neonatología del país, en pro de valorar estrategias terapéuticas usadas, para su posterior socialización al resto de unidades, como base para mejorar la atención de los neonatos.

6.3 LIMITACIONES

- Una de las limitaciones más importantes que se pudo evidenciar es la falta de acceso a la información entre el personal que labora en el Servicio de Estadística de la casa de salud ya que esto dificultó y prolongó de manera importante la toma de datos para el estudio.
- Aún existe poca información con respecto de uso de eritropoyetina en neonatos, sin embargo, en la actualidad se están realizando varios estudios que esperamos arrojen mayor evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- ✓ Hua Cong y colaboradores. (2017). Molecular chaperones and hypoxic-ischemic encephalopath. *Neural Regeneration Research*, 153-160.
- ✓ Juul Sandra E. y colaboradores. (2018). High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial – Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology*, 331-338.
- ✓ WU YVONNE y colaboradores. (2015). Erythropoietin: a novel therapy for hypoxic–ischaemic encephalopathy? . *Journal compilation*, 34-39.
- ✓ Cong Hua y colaboradores. (January 2017). Molecular chaperones and hypoxic-ischemic encephalopathy. *NEURAL REGENERATION RESEARCH, Volume 12, Issue 1*, 153-160.
- ✓ Cullen Beníte Pedro Juan y colaborador. (2009). Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato. *Revista Mexicana de Pediatría*, 174-180.
- ✓ Edibe Pembegül y colaboradores. (2016). Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 1-11.

- ✓ Elmahdy y colaboradores. (May 2010). Human Recombinant Erythropoietin in Asphyxia Neonatorum: Pilot Trial. *PEDIATRICS Volume 125, Number 5*, 1135-1142.
- ✓ Fleiss Bobbi y colaborador. (2012). Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurology*, 556-566.
- ✓ Garcés, S. d. (2017). Protocolo de manejo de asfisia neonatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Enrique Garcés. Quito, Pichincha, Ecuador.
- ✓ Garg Bhawan Deep y colaboradores. (2017). Systematic review seeking erythropoietin role for neuroprotection in neonates with Hypoxic ischemic encephalopathy: presently where do we stand. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicin.*
- ✓ Gynecologists', A. C. (2014). Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists*, 896-901.
- ✓ Hannah Glass y colaborador. (2018). Hypoxic-isquemic Encephalopathy and Other Neonathal Encephalopathies. *American Academy of Neurology: Child Neurology*, 57-71.
- ✓ He JS y colaboradores. (octubre 2008). Early use of recombinant human erythropoietin promotes neurobehavioral development in preterm infants. 586-588.

- ✓ INEC, I. N. (2014). *Principales causas de mortalidad en menores de 5 años*. Ecuador: V/Datos.
- ✓ Ismail Fatima y colaboradores. (2017). The Quest for Neuroprotection for Injuries in the Developing Brain. *Journal of the International Child Neurology Association*, 1-16.
- ✓ Jordán J. y colaboradores. (2000). Cisteína proteasas y neurodegeneración. *REVISTA DE NEUROLOGÍA del Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández. Alicante, España.*, 333-340.
- ✓ Juul Sandra, F. D. (2014). Pharmacologic Neuroprotective Strategies in Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol*, 41, 119-131. doi:10.1016/j.clp.2013.09.004
- ✓ Kumral Abdullah y colaboradores. (2011). Erythropoietin in neonatal brain protection: The past, the present and the future. *ELSEVIER*, 632-643.
- ✓ Li Liu, S. O. (31 de enero de 2015). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities:an updated systematic analysis. *Lancet*, 385, 430440.
- ✓ Li Liu, S. O. (10 de Noviembre de 2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Published online* , 1-9.

- ✓ Makoto Sugawa y colaboradores. (Diciembre 2002). Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation. *Elsevier, Neuroscience Research* , 391-403.
- ✓ Malla y colaboradores. (2017). Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Perinatology*, 1-6.
- ✓ Martínez Orgado J., P. R. (2014). ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA NEONATAL. Verdu: Editorial Médica Panamericana.
- ✓ Martínez Orgado y colaboradores. (s.f.). ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA: NUEVAS ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCION. *Area de Pediatría-Neonatología. Fundación Hospital Alcorc6.*
- ✓ McPherson y colaboradores. (abril 2010). Erythropoietin (Epo) for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Current Opinion in Pediatrics*, 139–145.
- ✓ Muñoz, Javier y colaboradores. (2010). Asfixia Perinatal. *CCAP* 2 *Volumen 9 Número 3*, 17-27.
- ✓ Nair Jayasree y colaborador. (2018). Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children*, 1-17.
- ✓ Qu Yi y colaboradores. (2011). Erythropoietin for neonatal brain injury: opportunity and challenge. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 583-591.

- ✓ Rogers Elizabeth, B. S. (2104). Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Elsevier*, 51, 657-662.
- ✓ Romero F. y colaboradores. (2016). Factores asociados a asfixia perinatal en un hospital de Callao, Perú. *PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA*, 51-56.
- ✓ Silvera Fernando y colaboradores. (2016). NEUROPROTECCION EN PACIENTES CON ASFIXIA PERINATAL. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 221-233.
- ✓ Volpe, J. J. (2018). *VOLPE'S NEUROLOGY OF THE NEWBORN, SIXTH EDITION*. Philadelphia: Elsevier.
- ✓ Wang Shu-Yun . (2017). Effect of mild hypothermia combined with VitC and EPO therapy on target organ damage in children with neonatal asphyxi. *Journal of Hainan Medical University*, 117-120.
- ✓ WHO, W. H. (2017). global health observatory data repository. *world health organization*.
- ✓ Wu Yvonne y colaboradores. (Octubre 2012). Erythropoietin for Neuroprotection in Neonatal Encephalopathy: Safety and Pharmacokinetics. *PEDIATRICS Volume 130*, 683-691.
- ✓ Xiong Tao, Q. Y. (2011). Erithropoietin for neonatal brain injury: oportunity and Challenge. *Elsevier*, 29, 583-591.

- ✓ Zhu y colaboradores. (agosto 2009). Erythropoietin Improved Neurologic Outcomes in Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *PEDIATRICS Volume 124, Number*, e218–e226.

ANEXOS

ANEXOS 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Título: “Impacto sobre los días de hospitalización, inicio de alimentación por succión y presencia de convulsiones, en neonatos con diagnóstico de asfixia inicial grave nacidos en el Hospital Enrique Garcés que recibieron eritropoyetina versus los que no la recibieron dentro del protocolo de asfixia en el periodo comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2017”.

Historia clínica (#)	Edad gestacional (semanas)	Diagnostico de asfixia inicial grave: gasométricos	Recibió terapia con eritropoyetina	Inicio de alimentación por succión (días)	Presencia de convulsiones	Días totales de hospitalización
		Potencial hidrogeno: Exceso de base:	Si: Dosis/kg: Frecuencia de administración: Días totales de la terapia No:	N°:	Presencia: Ausencia:	N°:
		Potencial hidrogeno: Exceso de base:	Si: Dosis/kg: Frecuencia de administración: Días totales de la terapia No:	N°:	Presencia: Ausencia:	N°:
		Potencial hidrogeno: Exceso de base:	Si: Dosis/kg: Frecuencia de administración: Días totales de la terapia No:	N°:	Presencia: Ausencia:	N°: