



Mortalidad y discapacidad en recién nacidos que recibieron hipotermia terapéutica

**Centro Hospitalario Pereira Rossell
2011-2021**

**CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II
2022. GRUPO 87.**

Autores: Castro Josefina¹, Costa Sofía¹, de Nava Mariana¹, de Vida Lucía¹, Laurent Anaclara¹, Teixeira Paula¹.

Tutores: Gesuele Juan Pablo², Silvera Fernando².

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2022- Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

**Departamento de Neonatología del Centro Hospitalario
Pereira Rossell**

Facultad de Medicina, Universidad de la República

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA.....	14
RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
PERSPECTIVAS	25
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
AGRADECIMIENTOS.....	29
ANEXOS	30
ANEXO 1	30
ANEXO 2	31
ANEXO 3	32
ANEXO 4	33
ANEXO 5	35
ANEXO 6	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	15
Figura 2	19
Figura 3	20
Figura 4	21
Figura 5	21

RESUMEN

La asfixia perinatal es una causa importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos (RN) de término, representando la tercera causa de muerte en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), con una incidencia de 2,5 casos cada 1000 recién nacidos al año.

El tratamiento de elección para la encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) moderada-severa, principal consecuencia de la asfixia perinatal, es la hipotermia controlada, que ha demostrado mejorar el pronóstico neurológico y la supervivencia.

En Uruguay, si bien se conocen los resultados a corto plazo, no existen, al momento, datos acerca de la mortalidad y prevalencia de discapacidad a largo plazo de los recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica (HT).

Los objetivos de este estudio son conocer la mortalidad, alteraciones neurológicas más frecuentes y los parámetros de crecimiento en los neonatos que recibieron hipotermia terapéutica en el CHPR; evaluar si existe asociación entre las mismas y el nivel educativo de los padres o tutores, y entre los estadios pronósticos de la resonancia magnética (RM) y la presencia de discapacidad motora.

Resultados: 71 pacientes recibieron HT en el CHPR, 13 pacientes fueron excluidos debido a que no se pudo recabar el consentimiento para utilizar sus datos. De los 58 restantes, 18 habían fallecido (31%) y 40 estaban vivos al momento del estudio. 30 pacientes no presentan discapacidad motora (75%). 3 pacientes presentan un nivel I-II de la escala utilizada (7,5%), 2 pacientes un nivel III-IV (5%) y 5 pacientes un nivel V (12,5%). Los pacientes que presentan una resonancia magnética con estadio 3 tienen 20 veces más chances de presentar discapacidad motora en la evolución con respecto a aquellos pacientes que no presentan lesiones visibles en la resonancia magnética. Ningún paciente está institucionalizado.

Conclusiones: Este es el primer estudio de seguimiento de los RN que recibieron HT en Uruguay. Los porcentajes de mortalidad y discapacidad son similares a los reportados en la bibliografía. El alto grado de lesión en la RM se asoció con mal pronóstico neurológico.

SUMMARY

Perinatal asphyxia is a major cause of morbimortality in term newborns, representing the third cause of death in Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

The treatment of choice for moderate-severe hypoxic ischemic encephalopathy, the main consequence of perinatal asphyxia, is controlled hypothermia, which has been shown to improve neurological prognosis and survival.

Short-term results are known in Uruguay, but there is currently no data on mortality and the prevalence of long-term disability in newborns subjected to therapeutic hypothermia.

The purpose of this study is to determine mortality, neurological alterations and growth parameters in neonates who received therapeutic hypothermia at the CHPR; assess whether there is an association between them and the educational level of the parents or guardians, and between the prognostic stages of magnetic resonance imaging (MRI) and the presence of motor disability.

Results: 71 patients received HT at CHPR, 13 patients were excluded. Of the remaining 58, 18 had died (31%) and 40 were alive at the time of the study. 30 patients do not present motor disability (75%). 3 patients present a level I-II of the scale used (7.5%), 2 patients a level III-IV (5%) and 5 patients a level V (12.5%). Patients who present an MRI with stage 3 have 20 times more chances of presenting motor disability in the evolution with respect to those patients who do not present visible lesions in the MRI.

Conclusions: This is the first follow-up study of newborns who received HT in Uruguay. Mortality and disability percentages are similar to those reported in the literature. The high degree of injury on MRI was associated with poor neurological prognosis.

PALABRAS CLAVES

Recién nacido; Hipotermia terapéutica; Asfixia perinatal; Encefalopatía hipóxico-isquémica; Discapacidad motora.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La hipotermia como opción terapéutica para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal ha sido implementada en el mundo desde hace ya más de una década, existiendo al respecto numerosos trabajos analizando sus potenciales efectos favorables sobre el neurodesarrollo y mortalidad.^{[1] [2] [3]}

Si bien estos estudios demostraron una disminución de la mortalidad tras el uso de esta terapia, un metaanálisis^[4] recientemente publicado concluyó que el efecto de la hipotermia terapéutica sobre la mortalidad neonatal, es aún incierta, mientras que sí demostró una reducción en la prevalencia de discapacidad neurológica y parálisis cerebral.

En Uruguay existen algunos estudios que evalúan la hipotermia terapéutica y sus resultados a corto plazo^{[1][3]}. Estos trabajos concluyeron que el tratamiento tiene un efecto neuroprotector disminuyendo el progreso del daño cerebral, y la proponen como una terapia realizable en nuestro medio. Los responsables de estas investigaciones realizaron evaluaciones clínicas y paraclínicas durante la terapia, así como estudios imagenológicos luego de la misma.

Sin embargo, no se conoce a la fecha información sobre los efectos a largo plazo del tratamiento, siendo éste el motivo que impulsa éste trabajo.

Planteamiento del problema

La asfixia perinatal es una causa importante de morbimortalidad en recién nacidos de término.

En nuestro ámbito, representa la tercera causa de muerte en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), con una incidencia de 2,5 casos cada 1000 recién nacidos al año según los últimos datos disponibles^[5]. Además, si bien se conocen los resultados a corto plazo, no existen, al momento, datos acerca de la mortalidad y prevalencia de discapacidad a largo plazo de los recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica.

La finalidad de este trabajo es conocer cómo se encuentran al día de hoy los pacientes que recibieron la terapia entre los años 2011-2021, enfatizando en las alteraciones neurológicas más frecuentemente relacionadas a esta patología.

Asimismo, diversos estudios^{[6] [7]} demostraron que el nivel educativo de los padres influye en el desarrollo de sus hijos. A partir de esto, interesa indagar si existe asociación entre el nivel educativo alcanzado por los padres y el grado de discapacidad de los pacientes.

Justificación y uso de los resultados

Dentro de las principales consecuencias de la encefalopatía hipóxico-isquémica se encuentran la parálisis cerebral, alteraciones cognitivas, epilepsia, entre otras.^[8] Dichas secuelas pueden llegar a ser muy discapacitantes, lo que implica la utilización de gran cantidad de recursos sanitarios, humanos y económicos tanto para la familia como para la sociedad en general.

La hipotermia terapéutica es el gold standard para tratar esta patología, y es posible implementarla en la mayor parte del mundo. Sin embargo, requiere un control evolutivo de los pacientes que la reciben, para valorar si existen resultados adversos a largo plazo. Por esta razón, sería relevante conocer la situación actual de esta población específica, ya que no existe información publicada hasta el momento en Uruguay.

El desarrollo de los pacientes no depende únicamente de su potencial genético, sino que también se ve influenciado por el entorno en el cual crecen.^{[6] [7]} Por lo tanto, es fundamental considerarlo al momento de analizar su evolución.

Estudiar la prevalencia de las diferentes secuelas de la enfermedad luego del tratamiento así como la proporción de fallecidos dentro de este grupo, a su vez podría dar el puntapié inicial para ampliar los conocimientos respecto al tema y formular hipótesis acerca de los resultados de la hipotermia terapéutica a largo plazo en el país.

Fundamento teórico

La asfixia perinatal es un proceso patológico dado por la alteración del intercambio gaseoso feto-placentario, que produce hipoxia, hipercapnia y acidosis, por hipoperfusión tisular.^[9]

Existen tres criterios para establecer que el paciente haya sufrido asfixia perinatal^[10]:

- Criterio clínico: Apgar <5 a los 5 minutos de vida.
- Criterios metabólicos: Acidemia mixta o metabólica (pH <7 o déficit de bases mayor o igual 16 mmol/L, ya sea en gasometría arterial o del cordón umbilical).
- Criterios neurológicos: Manifestaciones neurológicas tempranas (hipotonía, convulsiones, coma).

Diferentes patologías, tales como el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, la rotura uterina, la procidencia de cordón, vasa previa, estados hipertensivos del embarazo, entre otras, son considerados “eventos hipóxicos centinelas” ya que pueden determinar asfixia perinatal. ^[9]

Cuando el episodio de hipoxia-isquemia asociado a la asfixia es lo suficientemente grave como para dañar el cerebro del recién nacido, éste sufrirá en las primeras horas de vida una encefalopatía neonatal, principal complicación de esta patología.

Asfixia, por lo tanto, hace referencia a un evento hipóxico-isquémico que puede o no ocasionar encefalopatía. ^[15]

El término encefalopatía denota una disfunción neurológica aguda, de gravedad variable y para establecer que la etiología es hipóxico isquémica, debemos contar con el antecedente perinatal que pudo comprometer el aporte de oxígeno al feto (evento hipóxico centinela) y la existencia de una acidosis metabólica perinatal (uno de los principales criterios diagnósticos de asfixia perinatal).

La EHI constituye un síndrome clínico que se manifiesta durante los primeros siete días de vida en neonatos con edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, con alteración neurológica aguda que repercute sobre el tono muscular, nivel de conciencia, reflejos y presencia de convulsiones. ^[10]

Esta patología afecta a 5 de cada 1,000 recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, a nivel mundial. La OMS estima que hasta un 25% de los recién nacidos y un 8% de las muertes por debajo de 5 años se relacionan con la asfixia perinatal. (OMS referencia). Los recién nacidos con EHI moderada presentan un riesgo de muerte cercano al 10% y dentro de los que sobreviven, un 30 a 40% presentará discapacidad. En cuanto a los recién nacidos con EHI grave

tienen riesgo de muerte de aproximadamente 60% y la mayoría de los que sobreviven tendrán discapacidad permanente.

En Uruguay, específicamente en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), en el año 2013 la prevalencia de EHI fue de 1,2 cada 1000 nacidos vivos. ^[1]

Clasificar clínicamente a estos pacientes al momento del diagnóstico definiendo grados de severidad, no sólo es útil para establecer las directivas del tratamiento, sino que tiene importancia pronóstica durante los primeros días de vida, ya que se correlaciona en forma estrecha con la probabilidad de secuelas neurológicas. ^[15]

Actualmente, la escala de gravedad más aceptada para la EHI es el score Sarnat y Sarnat ^[10], que establece tres estadios (leve, moderado o severo) según (*ver anexo 1*):

- | | |
|-----------------------|--------------------------------|
| • Nivel de conciencia | • Reactividad pupilar |
| • Tono muscular | • Presencia de convulsiones |
| • Postura | • Electroencefalograma |
| • Reflejo de Moro | • Duración de las alteraciones |
| • Reflejo de succión | neuroológicas |
| • Función autonómica | |

Dentro de las secuelas a largo plazo de la EHI se incluyen: trastornos motores, trastornos de la alimentación y del lenguaje, trastornos visuales, pérdida auditiva, epilepsia, déficit cognitivo y problemas conductuales. ^[8]

A nivel fisiopatológico, la hipoxia isquemia causa la interrupción del metabolismo oxidativo a nivel del sistema nervioso central, conocido como fallo energético primario, seguido de una fase latente en la cual se recupera parcialmente el metabolismo oxidativo por un tiempo estimado de 6-8 horas. Pasado este periodo, se desencadena el fallo energético secundario, que implica cascadas bioquímicas y moleculares que finalizan en la muerte celular. (*ver anexo 2*) ^[15]

Es en la fase latente donde las intervenciones terapéuticas con el fin de recuperar el balance energético pueden atenuar la extensión de la lesión cerebral (“ventana terapéutica”). ^[15]

La progresión al fallo energético secundario prácticamente significará una lesión cerebral permanente, debido a que en esta etapa se desencadenan procesos patológicos como inflamación, apoptosis, supresión de los factores de crecimiento y de la síntesis proteica. ^[15]

Actualmente la terapia de elección para los neonatos con EHI moderada a severa es la hipotermia terapéutica (HT), ya que representa un mecanismo de neuroprotección alterando favorablemente el proceso de falla energética primaria y secundaria. Consiste en la disminución de la temperatura central en 2-5 °C, iniciada antes de las 6 horas de vida y mantenida durante 72 horas. Dicha terapia se implementa en Uruguay desde el año 2003. ^[12]

Aún no están bien explicados los efectos neuroprotectores de la hipotermia terapéutica, pero el principal mecanismo implicado sería la disminución del metabolismo cerebral (un 5% por cada grado de descenso de la temperatura central) mediante la reducción del gasto energético y el consumo de glucosa y oxígeno neuronal, ahorrando adenosin trifosfato (ATP) durante la isquemia.

Otros mecanismos vinculados son la reducción de: edema vasogénico, la hemorragia e infiltración de neutrófilos; la liberación de neurotransmisores excitatorios (limitando la acumulación de calcio intracelular); producción de radicales libres de oxígeno y nitrógeno (protegiendo la integridad de las membranas y la actividad mitocondrial); y la inflamación (inactivación de cascadas proinflamatorias de TNF-alfa, y activando mecanismos antiinflamatorios).

Posiblemente debido a estos procesos se limita significativamente la activación de vías responsables de apoptosis celular, y por lo tanto el número de neuronas afectadas.

Anteriormente, el tratamiento de la EHI se basaba en monitorizar al paciente, yugular las convulsiones, e implementar medidas de sostén tales como asegurar y controlar una ventilación asistida, mantener la oxigenación y temperatura, y controlar la glicemia y presión arterial ^{[1] [12]}. Estas medidas continúan siendo la asistencia inicial de los recién nacidos con asfixia perinatal, pero aquellos que cumplen con los criterios de inclusión establecidos, pueden beneficiarse de la HT. Varios estudios ^{[1] [2] [3]} han demostrado que la discapacidad neurológica en los neonatos, así como la mortalidad, se reduce cuando se someten a esta terapia.

Para que estos recién nacidos puedan recibir HT se requiere el cumplimiento de los siguientes criterios: una edad gestacional al nacer ≥ 36 semanas, con peso al nacer > 1800 g, cuyos padres consintieran el tratamiento, que tengan menos de 6 horas de vida al momento del inicio del enfriamiento; con una EHI catalogada como moderada o severa de acuerdo al score de Sarnat y Sarnat modificado (criterio neurológico indispensable); sumado a cualquiera de los siguientes criterios fisiológicos:

- $\text{pH} \leq 7,0$ o déficit de base ≥ 16 mmol/L, en sangre de cordón o de RN (< 1 h de vida).
- $\text{Apgar} \leq 5$ a los 10 minutos de vida.
- Necesidad de ventilación asistida al nacer o continuada al menos por 10 minutos.

Se consideran como criterios de exclusión: anomalías congénitas mayores tales como la hernia diafragmática, anomalías sospechosas de cromosomopatías o disgenesias cerebrales ^[3].

En el Centro Hospitalario Pereira Rossell el equipo de enfriamiento utilizado es Blanketroll II[®] (Cincinnati Sub-Zero. Cincinnati). Este equipo cambia la temperatura del agua que circula en dirección a un colchón donde se coloca al paciente, para de esta forma lograr controlar la temperatura por conducción.^[12] Antes de realizar el procedimiento se coloca un termómetro a nivel del tercio distal del esófago o a nivel rectal, a 3 cm del margen anal, para tener un registro controlado de la temperatura desde el inicio de la terapia.

Es indispensable el control de la profundidad, estabilidad y la duración del enfriamiento para lograr el efecto neuroprotector ^[1]. Por lo tanto, se busca alcanzar una temperatura central de 33.5°C aproximadamente (profundidad), durante 72 horas (duración), evitando oscilaciones significativas en la temperatura (estabilidad). La presencia de una unidad de enfermería capacitada y entrenada que realice un control clínico y paraclínico del paciente durante el período de enfriamiento y calentamiento, es vital para el éxito de la terapia. Es necesario controlar la temperatura corporal, la saturación de oxígeno, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el aporte de fluidos con balance de ingresos y egresos cada 6 horas, la diuresis horaria, valoración de la función renal (azoemia, creatininemia, examen de orina) y examen neurológico diario mediante el score de Sarnat y Sarnat.

Una vez finalizadas las 72 horas (en el caso de que no haya complicaciones que indiquen la suspensión de la terapia), se comienza con el recalentamiento progresivo, aumentando $0,5^{\circ}\text{C}$ por

hora hasta 36,5°C de temperatura central. Esta es una etapa fundamental, y si se realiza de manera rápida, el pronóstico es más desfavorable, aumentando los riesgos.

La hipotermia terapéutica no está exenta de complicaciones, donde se incluyen desórdenes metabólicos, alteraciones de la coagulación, mayor probabilidad de infecciones y convulsiones.^[12]

La evidencia actual ^[4] ha confirmado que la HT tiene efecto reductor sobre la prevalencia de discapacidad neurológica y parálisis cerebral en el período perinatal. Sin embargo, la información sobre los resultados a largo plazo así como el efecto de la terapia en el posterior desarrollo de los pacientes es poco clara y no existen muchos estudios publicados al respecto (en Uruguay no hay ninguno).

Resonancia magnética y pronóstico

La resonancia magnética es la mejor herramienta para establecer el pronóstico de estos pacientes, al permitir la visualización de las alteraciones estructurales que se producen por la hipoxia. Este estudio cobra mayor valor diagnóstico con el correr de los días, específicamente dentro de las dos primeras semanas, en la que las lesiones se vuelven más claras en la imagen.^[15]

Es esperable encontrar daño selectivo de las estructuras del sistema nervioso central en las resonancias magnéticas de los recién nacidos con EHI. La afectación observada se relacionará con el tipo y gravedad de la lesión. Se reconocen dos patrones de afectación. Por un lado, cuando existe asfixia aguda grave se suele observar compromiso de los núcleos grises centrales, involucrando a los ganglios basales, tálamo, hipocampo, corteza cerebral perirrolándica, y frecuentemente el tronco encefálico. Por otro lado, cuando el daño ocurre de manera prolongada o repetitiva, se visualiza alteraciones de la corteza y la sustancia blanca, específicamente en la región parasagital. Cabe destacar que en muchos recién nacidos estos dos patrones pueden coexistir.^[15]

Teniendo esto en cuenta, se propone clasificarlos en cuatro estadíos pronósticos según la extensión del daño cerebral que se visualiza en la resonancia magnética * (*ver anexo 3*) ^[11]:

- Estadío 0: Normal.
- Estadío 1: lesiones en áreas subcorticales, parietal, frontal, occipital sin afectación de ganglios basales, tálamo o capsula interna.

- Estadío 2: Afección de ganglios basales, tálamo, capsula interna con o sin afectación de áreas cerebrales.
- Estadío 3: Devastación hemisférica cerebral.

* La clasificación fue simplificada por los autores con fines prácticos

A mayor estadío, aumentan al doble las probabilidades de muerte o discapacidad con respecto a la categoría anterior. ^[11]

Generalmente, la lesión gangliotalámica produce como secuela más importante parálisis cerebral; estando presente en un 50-75% de los pacientes. Las alteraciones más frecuentes asociadas son las dificultades en la alimentación y en el lenguaje hablado. En cambio, el daño aislado en la corteza y la sustancia blanca suelen tener un riesgo de parálisis cerebral inferior al 10% y el trastorno motor en la gran cantidad de los casos es leve. Sin embargo, pueden observarse trastornos cognitivos y conductuales así como problemas visuales y riesgo incrementado de desarrollar epilepsia. ^[15]

OBJETIVOS

Objetivo general: Describir las características generales a largo plazo vinculadas al desarrollo neurológico y mortalidad en los pacientes expuestos a hipotermia terapéutica en el periodo neonatal.

Objetivos Específicos

1. Describir las características neurológicas en base a la evaluación del desarrollo motriz, nutricional y neurosensorial.
2. Determinar la mortalidad acumulada en la población definida durante el periodo descrito.
3. Evaluar si existe asociación entre el nivel educativo alcanzado por los padres y el grado de discapacidad motora del paciente.
4. Evaluar si existe asociación entre el estadio pronóstico según resonancia magnética realizada a los días de nacer y la presencia de discapacidad motora actual del paciente.

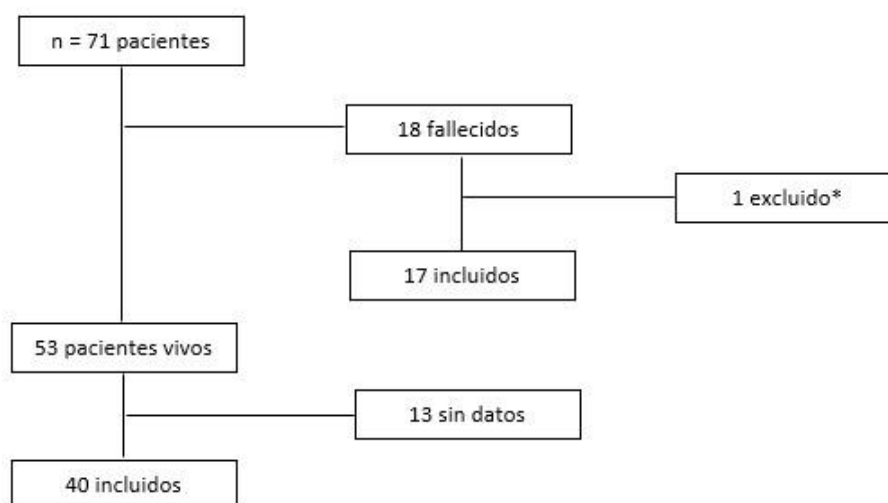
METODOLOGÍA

En una primera etapa se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, y en una segunda etapa un estudio analítico.

Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis y observación.

Pacientes con encefalopatía hipóxica isquémica moderada-severa en contexto de asfixia perinatal que recibieron hipotermia terapéutica en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo comprendido entre 2011 y 2021.

Figura 1: diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio



* Se excluyó debido a no contar con la fecha de defunción

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: todos los pacientes que recibieron hipotermia terapéutica en el período 2011 hasta 2021 y que hayan consentido voluntariamente su participación.

Criterios de exclusión: no existen.

Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

Las variables evaluadas son las siguientes: mortalidad, discapacidad motora, grado de discapacidad motora, peso, perímetro craneano, convulsiones, tratamiento anticonvulsivo, trastorno auditivo,

trastorno visual, forma de alimentación, número de internaciones, institucionalización, máximo nivel educativo alcanzado por los padres, estadio pronóstico según la resonancia magnética y médico tratante (*ver Anexo 4*).

Se entrevistó a la población de interés vía telefónica, y se utilizó un formulario (*ver Anexo 5*). Los investigadores fueron quienes llevaron a cabo las entrevistas.

Para la evaluación de las alteraciones motoras se utilizaron los criterios de la escala Gross Motor Function (GMF) adaptada.

Asimismo, se utilizó la historia clínica electrónica mediante el uso del escritorio clínico.

Métodos y modelos de análisis de los datos

Las variables cualitativas se presentarán como frecuencias y porcentajes. La variable número de internaciones se presentará como la media y desvío estándar de la muestra.

Se empleó el test de chi cuadrado para analizar las siguientes variables: nivel educativo y presencia de discapacidad motora, así como el estadio pronóstico según la resonancia magnética y la presencia de discapacidad motora.

El análisis estadístico de los datos fue realizado mediante el software JASP y GraphPad Prism 9.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos

Mediante el consentimiento informado (*ver Anexo 6*) que fue recabado vía telefónica, se les informó a los participantes de qué trataba la investigación, los objetivos y la finalidad de la misma, así como también se les explicó que no existen riesgos ni beneficios personales para los participantes de la investigación.

La información obtenida mediante la entrevista no será divulgada, y fue analizada en una base de datos reversiblemente dissociada, que una vez terminada la investigación se eliminará. En caso de publicación, la información personal se mantendrá de forma anónima.

RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En el periodo entre 2011 y 2021, 71 pacientes recibieron hipotermia terapéutica en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Para la realización de este estudio, 13 pacientes fueron excluidos debido a que no se pudo recabar el consentimiento para utilizar sus datos. De los 58 restantes, 18 habían fallecido y 40 estaban vivos al momento del estudio.

De los 18 fallecidos, se excluyó un paciente del cual no se contaba con la fecha de defunción.

La mediana de edad de la población estudiada es de 73 meses.

La mediana de edad al fallecimiento es de 0,32 meses.

Tabla 1: Presentación de los resultados

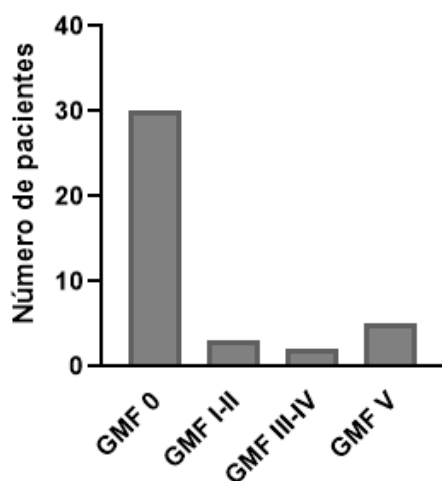
Variables		Vivos (n=40)	Porcentaje (%)
EHF	Moderada	20	50
	Severa	20	50
GMF adaptada	0	30	75
	I-II	3	7,5
	III-IV	2	5
	V	5	12,5
Discapacidad motora	Si	10	25
	No	30	75
Discapacidad motora severa (GMF IV/V) + mortalidad (n=57)	Si	24	42,1
	No	33	57,9
Peso	<P10	8	20
	P10-P90	26	65
	>P90	6	15
Perímetro craneano* (n=13)	<P10	5	38,5
	P10-P90	7	53,8
	>P90	1	7,7
Convulsiones	Si	18	45
	No	22	55
Tratamiento anticonvulsivo	Si	20	50

	No	20	50
Trastorno auditivo	Si	10	25
	No	30	75
Trastorno visual	Si	11	27,5
	No	29	72,5
Forma de alimentación	Come solo	32	80
	Come con ayuda	5	12,5
	Sonda	1	2,5
	Gastrostomía	2	5
Institucionalización	Si	0	0
	No	40	100
Nivel educativo	Sin estudios/Primaria incompleta	1	2,5
	Primaria completa	12	30
	Ciclo básico completo	17	42,5
	Bachillerato completo	10	25
	Estudio terciario completo	0	0
Estadio pronóstico según resonancia magnética	Estadio 0	10	31,3
	Estadio 1	7	21,9
	Estadio 2	9	28,1
	Estadio 3	6	18,7
Médico tratante	Médico general	0	0
	Médico de familia	1	2,5
	Médico pediatra	24	60
	Médico neuropediatra	15	37,5

* El perímetro craneano aparece presentado para un $n = 13$, ya que corresponde a los pacientes menores de 3 años.

Dentro del grupo de los vivos, 20 pacientes presentaron una encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) moderada y 20 severa al momento del nacimiento. Los datos de la RM cerebral se recabaron en 32 de ellos, de los cuales 10 no tenían lesiones visibles en la RM (estadio 0), 7 pacientes presentaron estadio 1, otros 9 estadio 2 y 6 estadio 3.

Figura 2. Número de pacientes según estadio de GMF adaptada



Actualmente, 30 pacientes no presentan discapacidad motora evaluada mediante la escala GMF adaptada (75%). 3 pacientes presentan un nivel I-II de la escala (7,5%), 2 pacientes un nivel III-IV (5%) y 5 pacientes un nivel V (12,5%).

(Figura 2)

8 pacientes se encuentran por debajo del percentil 10 del peso para la edad (20%), 6 se encuentran por encima del percentil 90 (15%) y los 26 restantes se encuentran dentro de los percentiles 10 a 90 (65%).

Dentro de los 13 pacientes menores de 3 años, 5 se encuentran por debajo del percentil 10 del perímetro craneano (38,5%), 1 por encima del percentil 90 (7,7%) y 7 entre el percentil 10 y 90 (53,8%).

22 pacientes (55%) no presentaron convulsiones y 18 (45%) si presentaron. 20 pacientes recibieron tratamiento anticonvulsivo en algún momento de su vida y 20 no lo recibieron.

Con respecto a las alteraciones sensoriales, de los 40 pacientes, 30 (75%) presentan algún trastorno auditivo, y 29 (72,5%) presentan algún trastorno visual.

En cuanto a la forma de alimentación, 32 pacientes (80%) comen solos, 5 (12,5%) comen con ayuda, 2 (5%) se alimentan por gastrostomía y 1 paciente (2,5%) se alimenta por sonda.

Tabla 2. Edad de defunción de los pacientes

Paciente	Edad de defunción (meses)
1	0,87
2	0,32
3	0,32
4	0,09
5	3,74
6	0,09
7	12,48
8	0,16
9	0,03
10	70
11	0,16
12	0,35
13	0,42
14	0,06
15	0,22
16	0,09
17	9,19

Solo 7 pacientes presentaron internaciones en el último año: 5 (12,5%) tuvieron una internación, 1 paciente (2,5%) ha tenido 2 y otro paciente (2,5%) ha tenido 4.

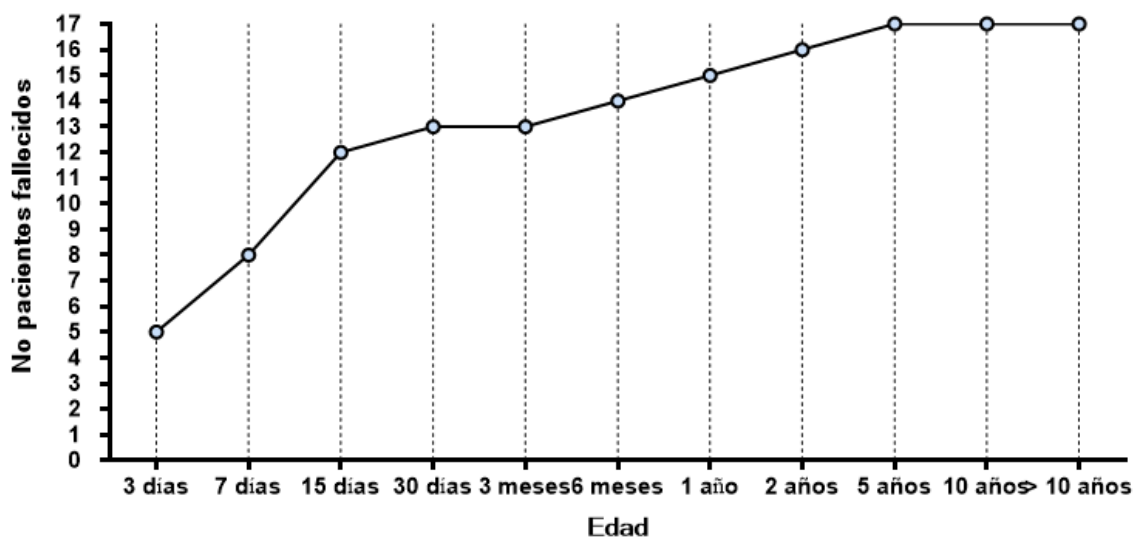
En la variable “máximo nivel educativo alcanzado por madre, padre o tutor a cargo”, se observó que 10 tienen bachillerato completo (25%), 17 ciclo básico completo (42,5%), 12 primaria completa (30%) y 1 tiene primaria incompleta/no tiene estudios (2,5%). Por lo tanto, el 97% finalizó la educación primaria, 67% el ciclo básico y el 25% el bachillerato.

Ningún paciente está institucionalizado.

24 pacientes (60%) son tratados por médico pediatra, 15 (37,5%) por médico neuropediatra y solo uno (2,5%) por médico de familia.

Para los casos evaluados, la mortalidad entre 0-30 días de vida (pre-egreso hospitalario) fue 22,8% (13/57) y 28% (16/57) a los 2 años, mientras que entre los 5 – 10 años de vida se observó un fallecimiento (5 años y 10 meses) que elevó la mortalidad acumulada a 17 pacientes (29,8% para la totalidad de pacientes). (Figura 3)

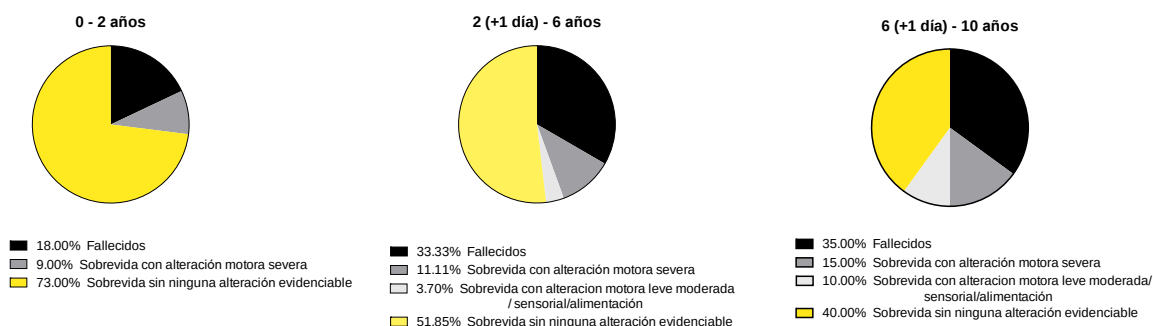
Figura 3. Mortalidad acumulada (n=17)



Cuando se analiza la variable mortalidad o alteración severa del desarrollo, se observa un incremento proporcional, del 27% en los pacientes que han alcanzado los 2 años de vida (n=11), aumenta a 44% en los que alcanzan 2 – 6 años de vida, para llegar al 50% para aquellos entre 6 – 11

años de vida. Esto se asoció a un descenso progresivo del número de pacientes sin ninguna alteración (73% a los 2 años de vida, 51,8 % a los 2-6 años y 40% para los 6-10 años) (Figura 4)

Figura 4. Evolución observada en tres momentos de tiempo



Al evaluar la relación entre el estadio de la resonancia magnética y la presencia de discapacidad motora, se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% (tabla 3).

Figura 5. Resultado de RM y GMF adaptada

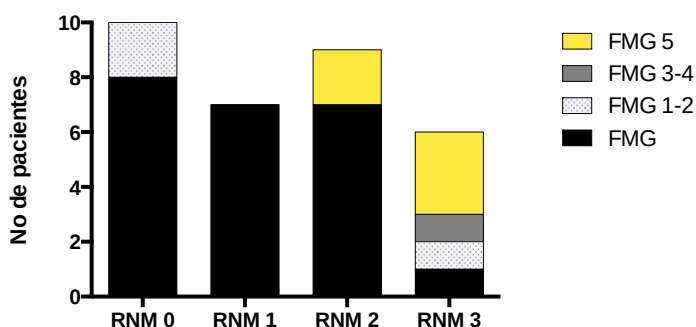


Tabla 3. Chi cuadrado de estadío de la RM y la discapacidad motora

	Valor	valor-p
χ^2	12,268	0,007
N	32	

Posteriormente, se estudió de qué forma están asociadas estas variables, y se observó que aquellos pacientes que presentaron una resonancia magnética con estadio 3, tienen 20 veces más chances de presentar discapacidad motora en la evolución con respecto a aquellos pacientes que no presentaron lesiones visibles en la resonancia magnética (tabla 4).

Tabla 4. Regresión logística para estimar el riesgo de presentar discapacidad motora según el estadio de la RM

	Odds Ratio	valor-p
(Intercepto)	0,250	0,080
RM 3	20	0,027

Se investigó la relación entre el máximo nivel educativo alcanzado por los padres y la presencia de discapacidad motora, no habiéndose encontrado asociación estadísticamente significativa entre ambas (*tabla 5*).

Tabla 5. Chi cuadrado de nivel educativo y presencia de discapacidad motora

	Valor	valor-p
χ^2	1,872	0,599
N	40	

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La hipotermia controlada ha demostrado ser la única estrategia terapéutica con impacto favorable en los pacientes con EHI moderada a severa como consecuencia de asfixia perinatal; en nuestro país se han reportado los resultados a corto plazo de los pacientes que han recibido este tratamiento, sin embargo no se encuentran registros de estudios que muestren la evolución a largo plazo más allá de los 2 años de vida ^[12]. El único estudio previo es el de Delfino A y col ^[18], que fue diseñado para evaluar el valor predictivo del examen neurológico en las primeras horas de vida (n=24), observándose que 6/24 y 4/24 presentaban alteraciones moderadas y severas en el examen neurológico y en el neurodesarrollo (evaluado mediante test de Bayley) a los 18 meses de vida.

En el trabajo presentado, se estudiaron los niños que recibieron hipotermia terapéutica en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, en el período 2011-2021, evaluando la mortalidad acumulada y la discapacidad neurológica.

Es sabido que la EHI contribuye de manera significativa a la mortalidad de los recién nacidos, ya que 20% a 50% de los recién nacidos con esta patología mueren en el primer mes de vida ^[1], situación que se refleja en los resultados de este estudio. Cuando se analiza la mortalidad por períodos evolutivos (*Figura 4*), se observa que para el período de pre-egreso hospitalario (20,3%), a los 2 años de vida (24,6%) y entre los 5 -10 años (26,1%) la misma es similar a la observada en estudios realizados en países de altos recursos económicos (20,1%; 28,2% y 28,4% respectivamente) ^[4].

Este no es un dato menor considerando que en los últimos años se ha cuestionado la seguridad y efectividad de la HT en los países de medianos y bajos ingresos económicos. En este sentido, el estudio Helix (realizado en India, Bangladesh y Sri Lanka) observó un aumento de la mortalidad en los pacientes que recibieron esta terapia al compararlos con los que no la recibieron (42,4% vs 31,3%). Si bien puede ser controversial extrapolar estos resultados a Uruguay, no deja de ser un llamado de atención que obliga a ajustar los criterios de inclusión, la metodología utilizada y seguir a los pacientes tratados durante un período prolongado de tiempo ^[19].

Las principales causas de fallecimiento durante la etapa perinatal comprenden hipertensión pulmonar, insuficiencia ventilo-respiratoria, coagulación intravascular diseminada, síndrome aspirativo, hemorragias y adecuación de los esfuerzos terapéuticos ^[12]. Por otro lado, varios estudios mencionan que aquellos niños que fallecen más allá del período neonatal ^{[8][16]}, previamente

presentaron discapacidad motora grave, así como problemas de alimentación, discapacidad visual y epilepsia. En estos pacientes las causas más frecuentes de fallecimiento son los problemas respiratorios (neumonía y neumonitis por aspiración) y las crisis epilépticas refractarias.

La causa de muerte de los pacientes incluidos en el estudio no fue recabada por cuestiones éticas.

Con respecto al momento en que se produce el fallecimiento, el mayor número ocurre fundamentalmente en los primeros días postnatales (entre el nacimiento y el primer mes de vida), esto es de tal magnitud que puede inferirse que los pacientes que sobreviven el primer mes de vida, tienen gran probabilidad de llegar a los 10 años con vida. Esta observación tiene mucha importancia al considerar los recursos que serán necesarios para una adecuada asistencia de los pacientes que padecen EHI moderada a severa.

Con respecto a la distribución del resultado compuesto, muerte o alteraciones motoras severas (GMF IV/V) (*figura 4*), el incremento en la proporción de pacientes con muerte o discapacidad severa se asocia a una reducción similar en los pacientes que sobreviven a la asfixia perinatal con EHI en los que no se objetivan alteraciones motoras, sensoriales o en la alimentación de acuerdo a lo evaluado en este estudio. La metodología utilizada no permite comparar con los resultados de estudios en grandes números, aún así resultados del seguimiento a los 6-7 años mostraron para este resultado compuesto un 41% de incidencia.

Numerosos estudios han encontrado que la educación de los padres tiene una fuerte asociación con todos los aspectos del neurodesarrollo de los niños ^[7]. No obstante, en la tabla 5 se muestra que en este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel educativo alcanzado por los padres de los pacientes y la presencia de discapacidad motora. Este es un dato trascendente que muestra que la gravedad de la EHI y el impacto de la asfixia es muy importante, dejando consecuencias aun cuando la gran mayoría de los padres cuentan con un nivel educativo aceptable.

Como se ha descrito en el presente estudio, presentar un estadio 3 en la resonancia magnética es un factor de riesgo para presentar discapacidad motora. Esto coincide con estudios ^[11] ^[17] que plantean que existe una fuerte relación entre la severidad de las lesiones cerebrales observadas en la resonancia magnética y la posibilidad de presentar discapacidad u otras secuelas.

Finalmente, es importante distinguir que aquellos pacientes cuya discapacidad motora se clasifica como grado V en la GMF adaptada, asocian en su mayoría alteraciones visuales, auditivas, convulsiones y se alimentan mediante sonda o gastrostomía. En contraposición, de los 40 pacientes vivos estudiados, un total de 17 (42,5%) actualmente no presentan ninguno de estos trastornos.

Dentro de las limitaciones a destacar, el número de la muestra, metodología empleada y las características sociodemográficas de la población donde se obtuvo la muestra, son los factores más relevantes a considerar. Con un tamaño muestral mayor, se podrían obtener intervalos de confianza más acotados que permitan llegar a mejores resultados desde el punto de vista estadístico.

Por otro lado, la forma de recabar la información a través de entrevistas telefónicas no es la ideal. En el caso de la GMF, es una escala que preferiblemente debe hacerse realizando un examen físico neurológico en la consulta médica para lograr mayor precisión en la evaluación.

Asimismo, la mayoría de los estudios sobre este tema son realizados en países del primer mundo, cuyas características poblacionales difieren de las de Uruguay, hecho importante a tener en cuenta a la hora de comparar resultados y sacar conclusiones.

La pérdida de pacientes al no poder contactar a sus familias también fue otra limitante en este trabajo.

PERSPECTIVAS

En el presente estudio se ha evaluado la mortalidad y la presencia de discapacidad en la muestra descrita, información hasta ahora desconocida para el país.

Teniendo en cuenta que este trabajo se realizó en base a la población de pacientes pertenecientes al Centro Hospitalario Pereira Rossell, sería pertinente construir una base de datos que reúna todos pacientes uruguayos que han sido sometidos a tratamiento con hipotermia luego de ser diagnosticados con encefalopatía hipóxica isquémica, para así lograr una muestra más representativa de la población, formular hipótesis acerca de los resultados de la hipotermia terapéutica a largo plazo en el país, y de este modo poder concluir al respecto.

A su vez, surge de la realización de las entrevistas a los padres la presencia de alteraciones en otras áreas del neurodesarrollo como trastornos del comportamiento, déficit atencional e hiperactividad y problemas de aprendizaje. Es planteable, entonces, ahondar en estos aspectos e investigar su posible relación con los eventos hipóxicos isquémicos neonatales.

Es importante continuar con el seguimiento de estos pacientes a largo plazo, así como mejorar la intercomunicación con los diferentes servicios fundamentales en el cuidado de los mismos. Es decir, abordar la problemática de forma multidisciplinaria para poder brindarles la mejor calidad de vida posible. Sería de interés efectuar una nueva valoración de estos pacientes tomando como punto de corte de edad los 15 años.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo llevado a cabo en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, la mortalidad de la muestra es del 25%, acumulándose principalmente en el primer mes de vida (76%).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el máximo nivel educativo alcanzado de los padres y la presencia de discapacidad.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los estadios de la RM y la presencia de discapacidad motora, identificándose un riesgo mayor de discapacidad motora en aquellos con RM estadio 3.

La reducción proporcional del número de pacientes que sobreviven sin alteraciones a los 10 años de vida obliga a establecer estrategias efectivas de control y seguimiento a muy largo plazo en los pacientes que padecen EHI moderada/severa al nacer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silvera F. Hipotermia en recién nacidos con asfixia perinatal. Archivos de Pediatría del Uruguay. 2011.
2. Manotas H, Troncoso G, Sánchez J, Molina G. Descripción de una cohorte de pacientes neonatos con diagnóstico de asfixia perinatal, tratados con hipotermia terapéutica. 2017. Perinatología y Reproducción Humana. Junio, 2018.
3. Silvera F, Gesuele JP, de Oca RM, Vidal G, Martínez V, Lucas L, et al. Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal. Archivos de Pediatría del Uruguay. Archivos de Pediatría del Uruguay. 2016; 87(3):221-233.
4. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. J Glob Health. Abril, 2022.
5. Nozar F, y col. Análisis de la prevalencia de sufrimiento fetal agudo y síndrome hipóxico-isquémico en la maternidad del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Gine- Obstetricia, 2005.
6. González L, Cortés-Sancho R, Murcia M, Ballester F, Rebagliato M, Rodríguez-Bernal CL. The role of parental social class, education and unemployment on child cognitive development. Gaceta Sanitaria. Enero de 2020; 34(1):51-60.
7. Koutra K, Chatzi L, Roumeliotaki T, Vassilaki M, Giannakopoulou E, Batsos C, et al. Socio-demographic determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age: Mother–Child Cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. Infant Behavior and Development. Febrero de 2012;35(1):48-59.
8. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Anales de Pediatría. Julio de 2014;81(1):52.
9. García-Alix A, Biarge MM, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Asociación Española de Pediatría. 2008.
10. Departamento de Neonatología, Neonatología: Temas prácticos, 2° edición, Montevideo, Vesalius, 2015.
11. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy. 2013.
12. Silvera F, Gesuele JP, Lucas L, Vidal G, Martínez V, et al. Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal. 10 años de experiencia de un programa para la mejoría de la sobrevida y el neurodesarrollo. Academia Nacional de Medicina.

13. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:287–92. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci* 2012;13: 267–78.
14. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. USA. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2009787>
15. Libro SIBEN: Golombek, S., Sola, A. Cuidando al recién nacido de la manera SIBEN. Tomo I. 1ª edición - Santa Cruz de la Sierra: EDISIBEN 2017.
16. Campbell H, Eddama O, Azzopardi D, Edwards AD, Strohm B, Rivero-Arias O. Hypothermia for perinatal asphyxia: trial-based quality of life at 6-7 years. *Arch Dis Child*. 2018 Jul; 103(7):654-659.
17. Pappas, A., Korzeniewski, S. J. Long-term cognitive outcomes of birth asphyxia and the contribution of identified perinatal asphyxia to cerebral palsy. *Clinics in perinatology*, 2016. 43(3), 559-572.
18. Delfino A, Weinberger M, Delucchi G, del Campo S, Bagueño M, Filgueira L, Giró N, Grajales MI, Juncal A, Kessler P, Lanwagen M, Mancuello K, Marichal V, Vargas L, Yanes M, Bengoa S, Berta S, & Scavone C. (2010). Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 81(2), 73-77.
19. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *The Lancet Global Health*. Septiembre de 2021;9(9):e1273-85.
20. Palisano, Robert, et al. Gross motor function classification system for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39.4 (1997): 214-23.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al Servicio de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell, MSc. Guadalupe Herrera, Dra. Alicia Prieto, Dra. Elsa Arocena, Dra. Magdalena Pucurull, Dra. Florencia Birriel, Dr. Eduardo Mayans, por su colaboración para realizar satisfactoriamente esta investigación.

Especial agradecimiento a los pacientes incluidos en el estudio y sus familias.

ANEXOS

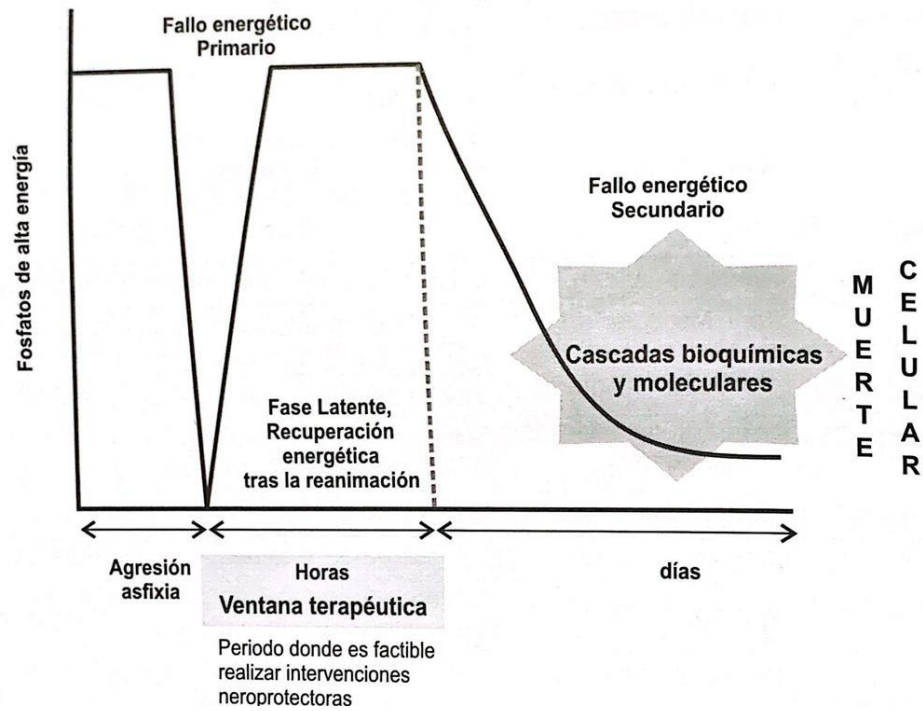
ANEXO 1

Escala de Sarnat y Sarnat.

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

ANEXO 2

Fases del daño hipóxico-isquémico. *Capítulo V. Sección 3. Encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término.*



ANEXO 3

Extracto de “Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic– ischaemic encephalopathy” por Seetha Shankaran y colaboradores.

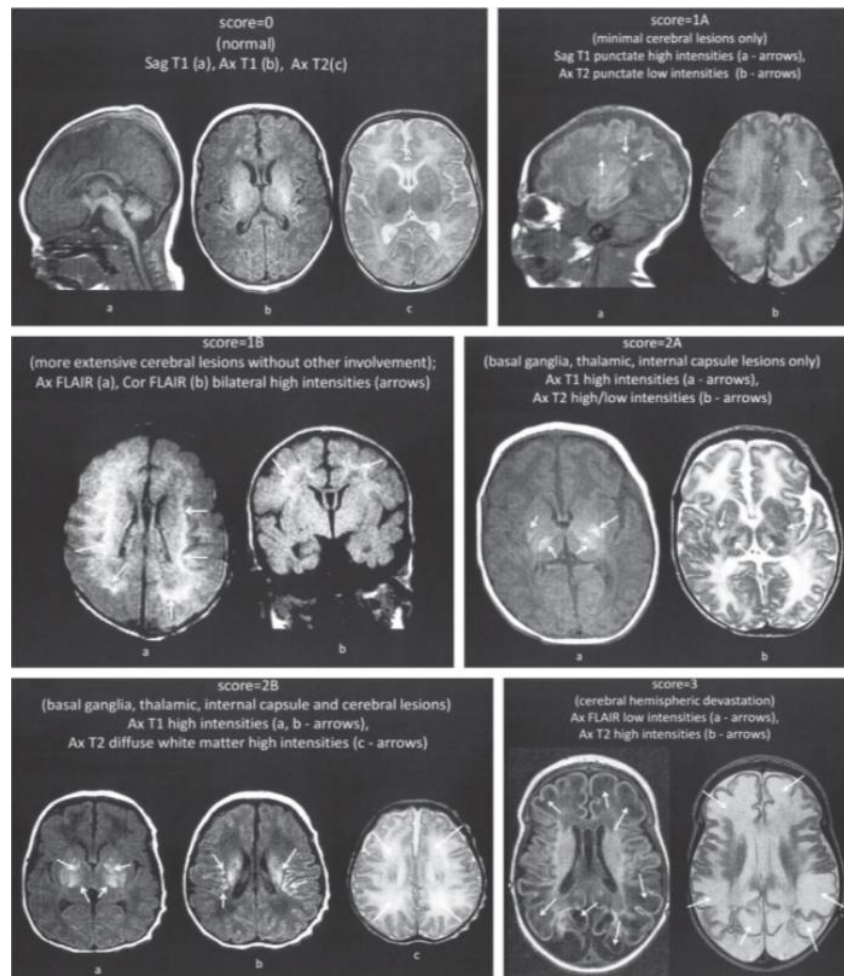


Figure 1.

(A) National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network score=0; (B) score 1A: lesions in frontal and parietal subcortical areas; (C) score 1B: more extensive cerebral lesions in frontal, parietal and occipital subcortical areas; (D) score 2A: lesions in the basal ganglia and thalamic area (BGT) and internal capsule (IC); (E) score 2B: lesions in the BGT, IC and cerebral areas; (F) score 3: cerebral hemispheric devastation.

ANEXO 4

<i>Nombre de la variable</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Posibles valores que adopta</i>
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Fallecimiento del paciente únicamente atribuible a la patología o complicaciones de la misma.	Si=fallecido No=vivo
Discapacidad motora	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de algún nivel de déficit de habilidades motoras que interfieren significativa y persistentemente con las actividades de la vida diaria según la edad cronológica ^[14] evaluado mediante el sistema de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS) adaptado para ser utilizado como cuestionario telefónico.	Si= Algún grado de discapacidad No= Sin discapacidad
Grado de discapacidad motora	Cualitativa ordinal	Nivel de déficit de habilidades motoras que interfieren significativa y persistentemente con las actividades de la vida diaria según la edad cronológica ^[14] evaluado mediante el sistema de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS) adaptado para ser utilizado como cuestionario telefónico, simplificado en 4 niveles.	0 (corresponde a aquellos pacientes que no presentaron discapacidad motora en la evaluación mediante la GMF adaptada) Nivel I-II Nivel III-IV Nivel V
Peso	Cualitativa nominal	Curva percentilar de peso para la edad según tablas de la Organización Mundial de la Salud.	<P ₁₀ P ₁₀ -P ₉₀ >P ₉₀
Perímetro craneano	Cualitativa nominal	Curva percentilar de perímetro craneano según edad en pacientes de 0-3 años.	<P ₁₀ P ₁₀ -P ₉₀ >P ₉₀
Convulsiones	Cualitativa dicotómica	Identificación de convulsión por médico obtenido del registro médico o referido por los cuidadores del paciente.	Si No
Tratamiento anticonvulsivo	Cualitativa dicotómica	Recibe o recibió anticonvulsivos a lo largo de su vida.	Si No
Trastorno auditivo	Cualitativa dicotómica	Disminución de la audición ya sea por alteración en los potenciales auditivos, indicación de audífonos, percepción del paciente o de sus cuidadores de déficit auditivo.	Si No

Trastorno visual	Cualitativa dicotómica	Disminución de la agudeza visual ya sea por alteración en los potenciales visuales o indicación de lentes.	Si No
Forma de alimentación	Cualitativa	Método utilizado para la alimentación del paciente.	Come solo Come con ayuda Sonda Gastrostomía
Número de internaciones	Cuantitativa discreta	Internaciones en el hospital por más de 24 horas en el periodo de un año.	
Institucionalización	Cualitativa dicotómica	Pacientes que actualmente residen en una institución dependiente o no dependiente del Estado.	Si No
Nivel educativo	Cualitativa ordinal	Máximo nivel educativo alcanzado por la madre/padre o tutor a cargo.	Sin estudios/Primaria incompleta Primaria completa Ciclo básico completo Bachillerato completo Estudio terciario completo
Estadio pronóstico según resonancia magnética (RM)	Cualitativa ordinal	Clasificación del pronóstico de los recién nacidos en base al patrón de lesión cerebral encontrado en la resonancia magnética (realizada entre los primeros 3 a 12 días de vida), simplificada en 4 estadios.	Estadio 0 Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3
Médico tratante	Cualitativa nominal	Médico con quien el paciente realiza sus controles de salud.	Médico general Médico de familia Médico pediatra Médico neuropediatra

ANEXO 5

Cuestionario adaptado para la recabación de datos por vía telefónica.

1. Gross Motor Function Scale adaptada (GMF)

Antes de los dos años:

- ¿Sostiene la cabeza?
- ¿Necesita ayuda para mantenerse sentado? ¿se sienta sin apoyar las manos?
- ¿Se rola? ¿se arrastra boca abajo hacia adelante?
- ¿Gatea? ¿marcha agarrándose de los muebles?

Entre los 2 y 4 años:

- ¿sostiene la cabeza?
- ¿Utiliza alguna silla o andador para trasladarse?
- ¿Logra trasladarse arrastrándose sobre el estómago o gateando sobre sus manos y rodillas sin movimiento de las piernas?
- ¿Se apoya para ponerse de pie?
- ¿Camina sin necesidad de dispositivo auxiliar?

Entre los 4 y 6 años:

- ¿Sostiene la cabeza?
- ¿Camina? ¿Cómo se traslada? ¿se traslada en silla motorizada?
- ¿Se puede mantener sentado con sostén? ¿se levanta de la silla con ayuda? ¿puede utilizar las manos cuando está sentado?
- ¿Camina con andador? ¿distancias largas? ¿sube escaleras?

Entre los 6 y los 12 años:

- ¿Sostiene la cabeza?
- ¿Se traslada en silla de ruedas? ¿siempre? ¿la mayoría de las veces?
- ¿Se desplaza por el piso? (rodando, arrastrándose, gateando)
- ¿Camina utilizando el andador? ¿camina solo? ¿distancias cortas? ¿largas?

- ¿Puede subir y bajar escaleras usando el pasamanos? ¿sin el pasamanos?
- ¿corre? (se cae, pierde equilibrio)

Entre los 12 y los 18 años:

- ¿Sostiene la cabeza?
 - ¿Se traslada en silla de ruedas? ¿siempre? ¿la mayoría de las veces?
 - ¿Se desplaza por el piso? (rodando, arrastrándose, gateando)
 - ¿Camina utilizando el andador? ¿camina solo? ¿distancias cortas? ¿largas?
 - ¿Puede subir y bajar escaleras usando el pasamanos? ¿sin el pasamanos?
 - ¿Corre? (se cae, pierde equilibrio)
2. ¿Tuvo alguna convulsión en algún momento? Sí/No
 3. ¿Recibió antiepilépticos en algún momento? Si/No
 4. Si recibió, ¿cuál medicamento?
 5. ¿Tiene algún problema auditivo? Sí/No
 6. ¿Usa o tiene indicación de usar audífonos? Si/No
 7. ¿Tiene algún problema para ver?
 8. ¿Usa o tiene indicación de usar lentes? Si/No
 9. ¿Cómo se alimenta? ¿Come solo o con ayuda? ¿Tiene sonda? ¿Tiene gastrostomía?
 10. En el último año, ¿estuvo internado por más de 24 horas? ¿cuántas veces? ¿Por qué?
 11. ¿Con qué especialista se atiende su hijo?
 12. En cuanto a sus estudios, ¿cuál es el máximo nivel educativo que alcanzó usted?
 13. ¿Quiere contarnos algo más acerca de su hijo?

ANEXO 6

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Datos de la investigación

- Título: Discapacidad y mortalidad en recién nacidos que recibieron hipotermia terapéutica en el CHPR en el periodo 2011-2021. Un estudio descriptivo.
- Institución o servicio que realiza el estudio: Centro Hospitalario Pereira Rossell.
- Investigador principal y centro en donde se realiza el estudio: Fernando Silvera, Centro Hospitalario Pereira Rossell, silverafernando5@gmail.com, 27094545 (Servicio de Neonatología CHPR).
- Número de registro/autorización de proyectos de investigación en seres humanos: 7187851

Información sobre la investigación

- **Introducción.** El objetivo de la instancia es la invitación a participar de un proyecto de investigación. Pueden realizar preguntas específicas o comunicarse con otras personas que considere necesario. Destacar que el individuo puede tomarse el tiempo que considere necesario para considerar la participación.
- **Información general.** El estudio consiste en recolectar datos de los pacientes que recibieron hipotermia terapéutica como tratamiento de su enfermedad al momento del nacimiento (encefalopatía hipóxico-isquémica) con el fin de conocer diferentes aspectos de su salud al momento actual y evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo, ya que en nuestro medio no existen datos publicados al respecto.
- **Selección de participantes.** Todos los pacientes que hayan recibido la terapia en el plazo del 2011-2021 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. No existen criterios de exclusión.
- **Duración.** Es el tiempo requerido para completar el formulario ya sea vía telefónica o presencial (aproximadamente entre 10-15 minutos).
- **Procedimientos.** Realización de entrevista con formulario vía telefónica o presencial en caso de ser posible.

- **Beneficios, eventos adversos, riesgos y molestias.** No hay beneficios ni riesgos directos para la persona entrevistada ni el paciente. Las posibles molestias pueden ser respectivas al tiempo que dure la entrevista y la información que será brindada.
- **Garantía de privacidad.** Los datos aportados serán usados con fines académicos, y serán analizados en una base de datos reversiblemente dissociada. Los investigadores y el Comité de Ética de la institución serán los únicos con acceso a la misma. La información aportada no será utilizada para otros fines que no sean los consentidos.
- **Garantía de información antes y después de la investigación.** Los participantes tienen derecho a recibir la información que desee respecto a la investigación, en cualquier momento de la misma.
- **Forma de seguimiento y asistencia.** La forma de comunicarse con los investigadores será por medio de correo electrónico perteneciente a los investigadores: monografiaht2022@gmail.com, 27094545 (Servicio de Neonatología CHPR).
- **Participación voluntaria.** Las personas tienen el derecho a negarse a participar de la investigación si así lo desea sin ser perjudicado. Como los datos serán anonimizados, una vez recabados no podrán ser eliminados.

Consentimiento informado telefónico:

Somos estudiantes de 6° año de Medicina realizando un proyecto de investigación sobre los efectos a largo plazo de la hipotermia terapéutica como tratamiento de la encefalopatía neonatal. Obtuvimos este número del Hospital Pereira Rossell, donde su hijo/hija/tutorado/tutorada fue tratado/a. Estamos recabando información respecto a cómo se encuentran los niños que recibieron el tratamiento al día de hoy mediante una serie de preguntas, por este motivo nos comunicamos con usted. El fin de este estudio es conocer diferentes aspectos de la salud de los pacientes.

Nos gustaría incluir a su hijo/hija/tutorado/tutorada en el estudio, el cual es de carácter científico, en donde sus datos personales serán protegidos, y que a futuro podrían ser incluidos en una publicación pero de forma anónima.

Si desea o no participar, no correrá ningún riesgo ni beneficio personal, ni se modificará la atención que recibe en su centro de salud.

Esta información puede ser enviada vía correo electrónico si así lo desea.

¿Tiene alguna duda?

¿Está de acuerdo con participar de la investigación?

Si desea contactarnos, puede comunicarse al mail monografiaht2022@gmail.com