

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**ANÁLISIS DE LOS RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A
HIPOTERMIA TERAPÉUTICA POR ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO-ISQUÉMICA MODERADA-GRAVE EN EL HOSPITAL
GENERAL UNIVERSITARIO DR. BALMIS.**

AUTORA: PERELLÓ OLIVER, NÚRIA

TUTORA: TAPIA COLLADOS, CARIDAD

Departamento y área: Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Área de Pediatría. Servicio Neonatología – Hospital General Universitario Dr. Balmis.

Curso académico: 2021-2022

Convocatoria: junio 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	14
POBLACIÓN A ESTUDIO	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	14
PROCEDIMIENTO	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
ASPECTOS ÉTICOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	34
COIR	34
CEIm	36
CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	37

RESUMEN

Introducción: La Hipotermia Terapéutica (HT) ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro para neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o grave.

Objetivos: Analizar las características de los neonatos sometidos a HT como tratamiento para EHI moderada o grave, describir las características clínicas y demográficas de los pacientes sometidos a dicho tratamiento y conocer morbilidad asociada, mortalidad y evolución durante su ingreso hospitalario.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de EHI moderada o grave tratados con HT en el Hospital General Universitario Doctor Balmis (HGUA) desde mayo 2013 hasta diciembre 2021 a partir de la revisión de las historias clínicas electrónicas.

Resultados: Se incluyeron 68 pacientes, el 64,7% con EHI moderada y el resto con EHI grave. 78% procedían de otros hospitales. En un 94,12% de los casos se identificaron antecedentes obstétricos de riesgo. La temperatura media al ingreso fue de 33,9°C. Al 100% se les realizó ecografía (ECO) cerebral y al 85,29% resonancia nuclear magnética (RMN) cerebral. Un 6,82% de RN con EHI moderada fallecieron y un 75% con EHI grave.

Conclusiones: La EHI es la principal causa de muerte y discapacidad, junto a la prematuridad, en el periodo neonatal. Actualmente solo la HT ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz para los niños con EHI moderada o grave. Los datos analizados en el HGUA son similares a los referidos en la literatura. La

investigación sobre el desarrollo de nuevos tratamientos que, de manera aislada, o combinados con la HT, permitan mejorar los resultados obtenidos, debe continuar.

ABSTRACT

Introduction: Therapeutic Hypothermia (TH) has been shown to be an effective and safe treatment for neonates with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

Objectives: To analyse the characteristics of neonates subjected to TH as a treatment for moderate or severe HIE, to describe the clinical and demographic characteristics of the patients subjected to such treatment and to know associated morbidity, mortality and evolution during hospital admission.

Methods: Retrospective descriptive study of the cases of moderate or severe HIE treated with TH at the Hospital General Universitario Doctor Balmis (HGUA) from May 2013 to December 2021 based on the review of electronic medical records.

Results: 68 patients were included, 64.7% with moderate HIE and the rest with severe HIE. 78% came from other hospitals. In 94.12% of the cases, risky obstetric antecedents were identified. The mean temperature at admission was 33.9°C. Brain ultrasound (ECHO) was performed in 100% of cases and brain magnetic resonance imaging (MRI) in 85.29%. 6.82% of newborns with moderate HIE died and 75% with severe HIE.

Conclusions: HIE is the leading cause of death and disability, along with prematurity, in the neonatal period. Currently, only TH has been shown to be a safe and effective treatment for children with moderate or severe HIE. The data

analysed in the HGUA are similar to those reported in the literature. Research on the development of new treatments that, in isolation or in combination with TH, can improve the results obtained, should continue.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) de los recién nacidos (RN) secundarias a un evento hipóxico-isquémico¹.

Se define como una alteración de la conciencia (letargia, estupor o coma) tras un parto con signos que sugieran que ha ocurrido una agresión hipóxico-isquémica perinatal, como son: pH de sangre de cordón umbilical o del RN en la primera hora de vida ≤ 7 , déficit de bases > -16 mmol/l, APGAR a los 5 minutos ≤ 5 , y/o necesidad de practicar maniobras de reanimación con ventilación > 5 minutos o intubación con o sin masaje cardíaco².

La EHI afecta aproximadamente 1 de cada 1.000 RN a término en países desarrollados. Es la principal causa de muerte, morbilidad neurológica grave y convulsiones entre los RN a término y se calcula que ocasiona un 20% de casos de parálisis cerebral en edad pediátrica³.

La gravedad de la EHI se relaciona con el riesgo de alteración final en el neurodesarrollo⁴. Los RN con EHI moderada tienen un riesgo de muerte aproximado del 10%, y entre los supervivientes un 30% tendrán déficits permanentes (retraso del desarrollo, parálisis cerebral, epilepsia, déficit cognitivo, trastorno neurosensorial y/o de conducta). El riesgo de muerte en RN con EHI grave es del 60%, y la mayoría de supervivientes lo hacen con discapacidad⁵.

La EHI es el segundo problema neonatal más importante, tras la prematuridad, en correspondencia con los años de vida ajustados por discapacidad estimados para esta patología.

Este efecto en la salud infantil, con sus consecuencias sociales, económicas y legales, convierten este síndrome en un importante problema sociosanitario⁶.

Durante la asfixia, se produce un proceso complejo a nivel celular y tisular que ocasiona el desarrollo del daño cerebral⁷.

Las lesiones en el SNC se desarrollan en diferentes fases. En un primer momento, se produce el fallo energético primario por descenso del flujo sanguíneo, que ocasiona hipotensión arterial sistémica y pérdida de autorregulación de la circulación cerebral. Como consecuencia, se genera isquemia cerebral, que origina hipoxia, acidosis y daño cerebral. Este daño es tiempo-dependiente de duración e intensidad de la hipoxia⁷.

La carencia de oxígeno se sustituye con reacciones metabólicas anaerobias, que generan acidosis láctica, depleción de ATP, acumulación de iones y agua. Se produce también la entrada masiva de Ca^{2+} intracelular, que desencadena la activación de lipasas, NO-sintasa, producción de radicales libres, y la liberación de sustancias apoptogénicas. Toda esta reacción en cascada tiene consecuencias a largo plazo, manteniéndose la inflamación y necrosis neuronal, que producen consecuencias nocivas en el crecimiento axonal, neurogénesis y sinaptogénesis⁷.

Superado el evento inicial, con la reperfusión se recupera parcialmente el metabolismo oxidativo cerebral. Es la fase latente. Se calcula que dura de 6-15h,

según la magnitud del evento inicial, y constituye el tiempo en el que se podría realizar una intervención terapéutica⁷⁻⁸.

Finalmente, acontece la fase de fallo energético secundario, en la que se produce necrosis y apoptosis neuronal por el deterioro del metabolismo oxidativo⁷.

La asfixia perinatal produce afectación en todo el organismo. Se pueden presentar alteraciones a nivel cardiovascular (isquemia miocárdica, disminución de contractilidad cardíaca, hipotensión), respiratorio (síndrome de distrés respiratorio, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar), renal (necrosis tubular aguda), gastrointestinal (enterocolitis necrotizante, perforación o úlcera hemorrágica), metabólico (hiponatremia, hipoglucemia, secreción inadecuada de ADH, hipocalcemia), hematológico (coagulación intravascular diseminada(CID)), etc.⁹

En 2006, la Academia Americana de Pediatría consideró a la EHI “una de las frustraciones clínicas no resueltas en la medicina neonatal contemporánea”, por carecer de tratamiento específico que disminuyera la mortalidad e incidencia de discapacidad en los RN afectados. Solamente se disponía de medidas de soporte vital, tratamiento de las complicaciones derivadas y de las convulsiones⁸.

A principios del siglo XXI diversos ensayos clínicos demostraron que la Hipotermia Terapéutica (HT) reducía la mortalidad y discapacidad en los RN con EHI moderada o grave que sobrevivían¹⁰⁻¹¹. Posteriormente, se ratificó la eficacia y seguridad en múltiples metaanálisis, y hoy es considerada la terapia de elección en RN a término con EHI moderada o grave¹².

La HT consiste en disminuir la temperatura corporal a 33-34°C (hipotermia moderada), en las primeras 6 horas de vida (fase latente de la EHI), y mantenerla durante 72h. Puede realizarse enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza. Se realiza posteriormente el recalentamiento lento a razón de 0,2-0,5°C cada hora. Esta fase se considera de especial importancia, ya que una recuperación de la temperatura fisiológica acelerada empobrece el pronóstico, mientras que el recalentamiento lento mantiene los beneficios del enfriamiento. Este procedimiento se realiza en hospitales de III nivel que dispongan de unidad de cuidados intensivos neonatales(UCIN)⁶.

Con la HT se consigue disminuir el consumo metabólico de las neuronas, disminuir la excitotoxicidad, y regular la inflamación y el estrés oxidativo¹³.

Para la identificación de los RN candidatos a HT se requieren datos perinatales compatibles con hipoxia e isquemia periparto y datos objetivos de afectación neurológica en el RN⁶. La clasificación más empleada para evaluar el estado neurológico del niño es la de Sarnat¹⁴, en la que se analiza nivel de conciencia, tono muscular, reflejos, existencia de convulsiones clínicas, actividad autonómica y características del electroencefalograma (EEG). Es muy importante seleccionar correctamente a los neonatos que presenten EHI moderada/grave, ya que solamente en este tipo de pacientes la HT ha demostrado un efecto protector y beneficioso⁸. El mayor efecto neuroprotector de la HT se consigue cuando se inicia inmediatamente tras la hipoxia-isquemia, siempre durante el periodo ventana de las primeras 6 horas de vida. Pero es posible que la duración de este periodo de ventana terapéutica sea menor a mayor gravedad de la agresión, siendo preferible, iniciarla en las 3 primeras horas de vida⁶.

El límite de 6 horas para el inicio de la HT procede principalmente de la investigación, siendo el inicio del fracaso energético secundario el que señala el final de la ventana terapéutica, disminuyendo el grado de neuroprotección conforme aumenta el tiempo tras el evento hipóxico-isquémico⁶.

Durante el tiempo de hipotermia, se debe realizar un control estrecho del RN con el fin de detectar y tratar las complicaciones derivadas de la asfixia perinatal y las asociadas al tratamiento¹⁵.

El manejo clínico del RN con EHI incluye:

- Manejo respiratorio: La disminución de la temperatura corporal central altera los valores de los gases sanguíneos. La pCO₂ disminuye 4% por cada grado centígrado que desciende la temperatura. Por ello los valores obtenidos en las gasometrías deben corregirse para la temperatura real del RN¹⁵.
- Manejo hemodinámico: La HT produce disminución del gasto cardíaco y de frecuencia cardíaca. Se recomienda mantener la presión arterial en rango adecuado, pudiendo aplicar soporte con fármacos vasoactivos, teniendo en cuenta sus posibles efectos adversos¹⁵⁻¹⁶.
- Coagulación: en estos RN se puede ocasionar coagulopatía por afectación hepática o CID, que se pueden ver empeoradas por la HT¹⁵.
- Efectos inmunológicos: Se ha descrito que la HT tiene efectos inmunosupresores y antiinflamatorios¹⁵.
- Metabolismo de fármacos: la HT puede alterar la farmacocinética, sobre todo en aquellos con metabolismo hepático. Se debe monitorizar

niveles y en función de ellos, ajustar dosis. Si no, puede producirse toxicidad o fracaso terapéutico¹⁵.

- Estrés por frío: en los RN se puede manifestar con hipertonia flexora, temblor, incremento de frecuencia cardíaca y acidosis metabólica. En estudios realizados en animales se observó que el estrés y/o dolor eliminan el efecto neuroprotector de la HT. En otros ensayos clínicos se ha observado que la administración de opioides tiene efecto neuroprotector, por elevar los niveles de adenosina, que induce hiperpolarización neuronal y disminuye el calcio intracelular. Por este motivo, algunos autores aconsejan la sedación de los RN con EHI durante la HT. Sin embargo, todavía no se ha evidenciado cuál es la pauta de sedación que alcanza la máxima eficacia terapéutica con el mínimo riesgo de aparición de efectos secundarios. Se recomienda un tratamiento dinámico que se ajuste a la presencia de signos de estrés térmico¹⁵. La morfina es el fármaco que dispone mayor evidencia científica¹⁷.
- Glucosa: Los umbrales para establecer hipoglucemia e hiperglucemia no están bien definidos en el periodo neonatal y pueden variar según las condiciones comórbidas. Por este motivo, los niveles de glucemia deben mantenerse entre 70-100mg/dl, por ser el rango fisiológico ampliamente aceptado durante el período postnatal temprano en RN con EHI. Durante las primeras horas de vida del RN se incrementa el riesgo de hipoglucemia que puede empeorar el daño cerebral. Se ha descrito que la homeostasis y la nutrición óptimas de la glucosa pueden ser neuroprotectoras¹⁸.

- Nutrición y fluidos: considerando el efecto de la glucemia en el metabolismo cerebral, el aporte calórico inmediato y oportuno es clave en el tratamiento. En etapas iniciales se suele emplear nutrición parenteral. La administración de nutrición enteral en la mayoría de casos se retrasa hasta finalizar el periodo de hipotermia¹⁸.
- Electrolitos: Los niveles de iones sanguíneos se deben mantener en sus cifras normales (calcio total >7,0mg/dl (Ca^{+2} >0,9mmol/l), Mg^{+} >1,6mg/dl, Na^{+} >135-145mEq/l, K^{+} 3,5-4,5mEq/l)⁸. Principalmente se debe detectar y tratar la hipomagnesemia, porque puede facilitar el daño excitotóxico¹⁵.
- Piel y los tejidos blandos: La HT puede producir isquemia cutánea y la formación de úlceras por presión. También se puede producir isquemia de la grasa subcutánea, produciéndose necrosis, que suele cursar de manera autolimitada¹⁵.
- Neuromonitorización: emplear electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) en RN que han padecido asfixia perinatal, ayuda a identificar a los candidatos a HT, aunque no se considera criterio necesario para la inclusión. También, durante la HT, permite detectar precozmente crisis convulsivas, presentes en hasta 50% de casos, y puede ofrecer información pronóstica del desarrollo neurológico futuro. Se deben interpretar el trazado base, los ciclos sueño-vigilia y las crisis convulsivas, para tratarlas precozmente¹⁹. Esta técnica puede aportar información para guiar la toma de decisiones en el tratamiento. Se ha demostrado que un trazado sin alteraciones en aEEG asocia mayor probabilidad de supervivencia sin secuelas. También es factor de buen

pronóstico la ausencia de actividad epileptiforme durante la HT, y el inicio de ciclos sueño-vigila antes de las 60h de vida. Como factor de mal pronóstico se ha descrito la presencia de trazados patológicos: patrón en brote-supresión, bajo voltaje, trazado plano o inactivo⁸.

Se encuentra en investigación como predictor de los resultados del neurodesarrollo la saturación regional cerebral de oxígeno, mediante espectroscopia cercana al infrarrojo²⁰.

Pese a que la HT para la EHI es la principal historia de éxito acaecida en neurología neonatal y confirma el concepto y la factibilidad de la neuroprotección, un importante porcentaje de casos no consiguen beneficio clínico significativo con esta estrategia, por lo que se considera necesario encontrar u optimizar otras terapias eficaces que disminuyan las secuelas neurológicas, ya sea aplicándolas en solitario o en combinación con la HI. Dentro de estas terapias con potencial terapéutico demostrado que están siendo estudiadas en la actualidad destacan la melatonina, el alopurinol y la eritropoyetina, con ensayos clínicos en marcha, y otras como las células madre, la N-acetilcisteína o los gases nobles, con trabajos preclínicos publicados²¹. Así pues, teniendo en consideración las diferentes dianas y estrategias terapéuticas, el futuro del tratamiento de la EHI podría hallarse en la combinación de uno o varios de estos tratamientos junto con la HT.

OBJETIVOS

General:

- Analizar las características de los neonatos sometidos a HT como tratamiento para EHI moderada-grave en el Hospital General Universitario Doctor Balmis (HGUA) desde su implantación en mayo 2013 hasta diciembre 2021.

Específicos:

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes sometidos a dicho tratamiento.
- Conocer morbilidad asociada, mortalidad y evolución durante su ingreso hospitalario.



MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, de revisión de historias clínicas electrónicas de los RN a término con EHI que fueron tratados en el HGUA con HT.

POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio todos los RN sometidos a HT en el HGUA desde que se dispone de dicha técnica (mayo 2013), hasta diciembre de 2021, independientemente de si su nacimiento se produjo en el HGUA o fueron trasladados durante las primeras horas de vida desde cualquier hospital de la provincia de Alicante para recibir dicho tratamiento, por ser Unidad de Referencia para el mismo.

Todos los pacientes fueron tratados con el dispositivo *TecoTherm Neo*, un sistema de enfriamiento corporal total.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta durante todo el periodo del estudio para considerar a un RN candidato a HT fueron:

- Edad gestacional ≥ 35 semanas
- Cumplir al menos 1 ítem de criterio A (descrito a continuación), 1 ítem de criterio B y, obligatoriamente cumplir el criterio C, considerado imprescindible.

Criterio A: Datos perinatales compatibles con hipoxia-isquemia periparto:

-Estado fetal preocupante durante la monitorización: bradicardia mantenida o alteración de registro cardiotocográfico.

-pH patológico de cuero cabelludo:<7,20

-Evento centinela: prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, hemorragia fetal grave.

-Distocia de parto: presentación anómala, desproporción pélvica.

Criterio B: Estado objetivo de afectación perinatal (al menos uno de ellos)

-Apgar \leq 5 a los 5 minutos.

-Necesidad de reanimación con ventilación con presión positiva (con mascarilla o tubo endotraqueal) a los 10 minutos de nacimiento.

-pH \leq 7 valorado en la peor gasometría de los primeros 60 minutos (obtenida en sangre de cordón, arterial, venosa, capilar).

-Déficit de bases \geq -16mmol/l valorado en la peor gasometría de los primeros 60 minutos (obtenida en sangre de cordón, arterial, venosa, capilar).

Criterio C: Estado neonatal clínico de EHI significativa (moderada o grave).

Para aplicar el tratamiento se valora la exploración tras la estabilización, en la primera hora de vida, siendo muy importante la realización de evaluaciones repetidas (1-3-5horas).

Se consideran signos precoces de encefalopatía significativa:

-Retraso inicio de movimientos espontáneos

-Presencia de apnea tras reanimación

- Hipotonía y/o hipoactividad motora acusada
- Convulsiones
- Patrones motores estereotipados
- Dificultad para despertar ante estímulos nociceptivos

Para el estadiaje, la clasificación utilizada fue la de Sarnat:

Clasificación de Sarnat (1)	Grado I (leve)	Grado II (moderada)	Grado III (severa)
Nivel de conciencia	Hiperalerta e irritable	Letargia	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Postura	Ligera flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflejo de Moro	Hiperreactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo de succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Función autonómica	Simpática	Parasimpática	Disminuida
Pupilas	Midriasis	Miosis	Posición media
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Raras
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	<24 h	2-14 días	Horas a semanas

Tabla 1. Clasificación de Sarnat

El grado de encefalopatía se define si el número de ítems es ≥ 3 en un mismo estadio. Si el número de ítems es igual para dos de los grados de encefalopatía, definirá la gravedad el nivel de alerta.

Los criterios de exclusión para iniciar el tratamiento con HT fueron:

- RN con edad gestacional <35 semanas
- Edad >6 horas
- Restricción del crecimiento con peso <1.800g
- Anomalías congénitas mayores
- Patología que requiera cirugía urgente en los 3 primeros días

-Disfunción multiorgánica grave y refractaria al tratamiento

-Paciente moribundo en el que se decide limitación del soporte intensivo

Tras el alta hospitalaria, todos los niños fueron seguidos en la Consulta Externa de Neonatología. El HGUA dispone de un programa de seguimiento específico, multidisciplinar, con revisiones establecidas a los 1, 3, 6, 12, 18, 24 meses y a los 3, 4, 5, 6, y 7 años.

PROCEDIMIENTO

La recogida de información se realizó de manera retrospectiva mediante la revisión de las historias clínicas de los RN con EHI tratados con HT en el HGUA desde mayo de 2013 hasta diciembre de 2021. Los datos obtenidos en el Cuaderno de Recogida de Datos se agruparon y procesaron en una base de datos creada mediante el programa Excel.

En todos los RN se recogieron una serie de variables en el ingreso inicial para su análisis posterior:

-Sexo

-Edad gestacional(semanas)

-Peso al nacimiento(gramos)

-Procedencia

-Grado EHI

-Evento centinela

-Parto

- Apgar a 5min \leq 5
- pH \leq 7
- Exceso de bases \geq -16mmol/l
- Reanimación cardiopulmonar >10 minutos
- Horas de vida a su llegada
- Temperatura al ingreso($^{\circ}$ C)
- Nivel de conciencia
- Convulsiones
- Ventilación mecánica
- Disfunción hepática
- Insuficiencia renal
- Coagulopatía
- Necesidad de inotrópicos
- Transfusiones
- Hipoglucemia
- Hipomagnesemia
- Trombocitopenia
- Ecografía cerebral
- Resonancia nuclear magnética cerebral(RMN)
- Exitus



-Días de vida al fallecimiento

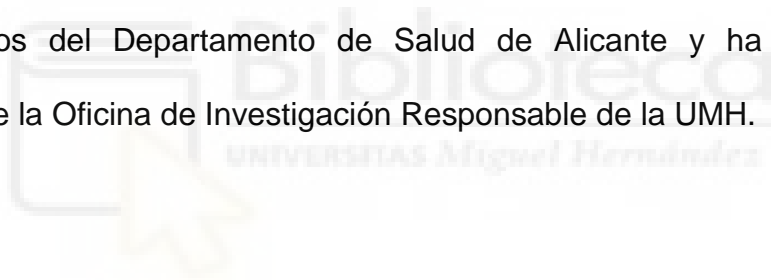
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados empleando el programa SPSS Statistic 26.

En el análisis descriptivo las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje, y las cuantitativas con media, desviación estándar(DE) y rango.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de la Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante y ha obtenido el certificado de la Oficina de Investigación Responsable de la UMH.



RESULTADOS

Durante el periodo del estudio, 68 RN con EHI moderada o grave recibieron HT en la UCI neonatal del Hospital General Universitario Dr. Balmis. La distribución de casos por años se refleja en la figura 1.

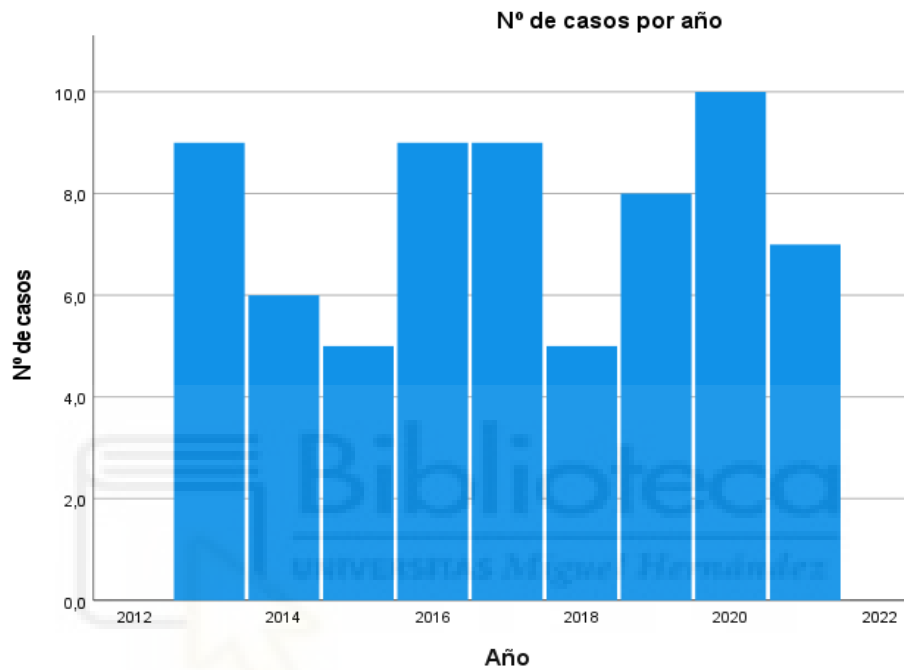


Figura 1. Distribución de casos por año.

De estos 68 RN, 30 fueron mujeres (44,1%) y 38 varones (55,9%).

Agrupando según su procedencia, 15 (22%) procedían del propio centro (HGUA) y 53 (77,94%) de otros hospitales de la provincia de Alicante (figura 2).

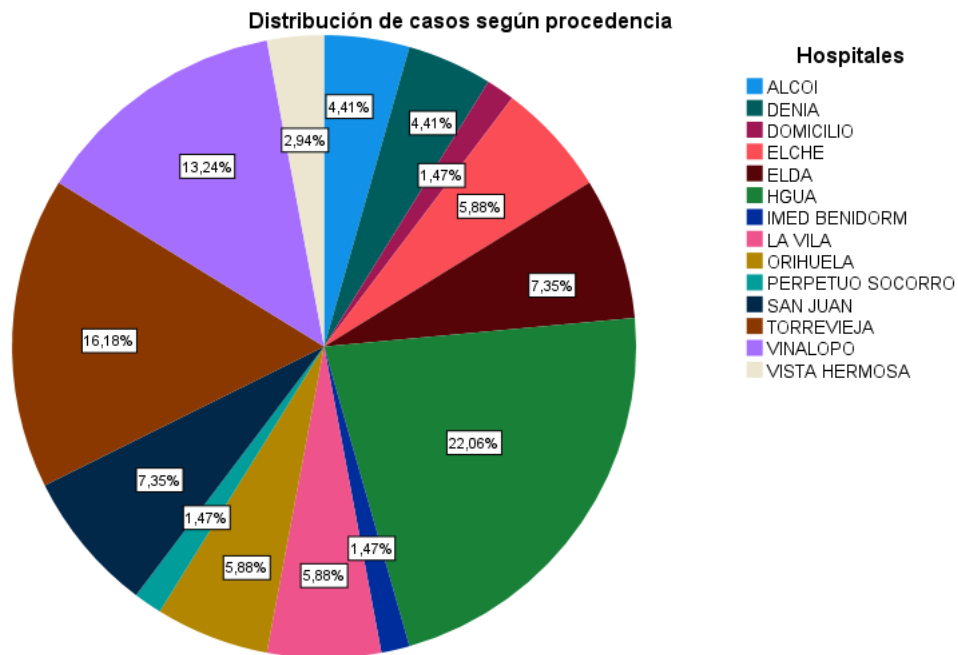


Figura 2. Distribución de casos según procedencia.

De los 68 RN tratados con HT, 44 (64,7%) se diagnosticaron de EHI moderada y 24 RN (35,3%) de EHI grave.

En 4 casos no se detectó ningún evento centinela. De los que sí se objetivaron, en 8 casos ocurrió rotura uterina, en 7 desprendimiento de placenta, en 5 circular de cordón umbilical, en 3 prolapso de cordón, y en 1 torsión de cordón umbilical. Se objetivó estado fetal no tranquilizador, con alteraciones en el registro cardiotocográfico, en 23 casos, en 13 líquido meconial y en 4 distocia de hombros. Estos datos se resumen en la figura 3.

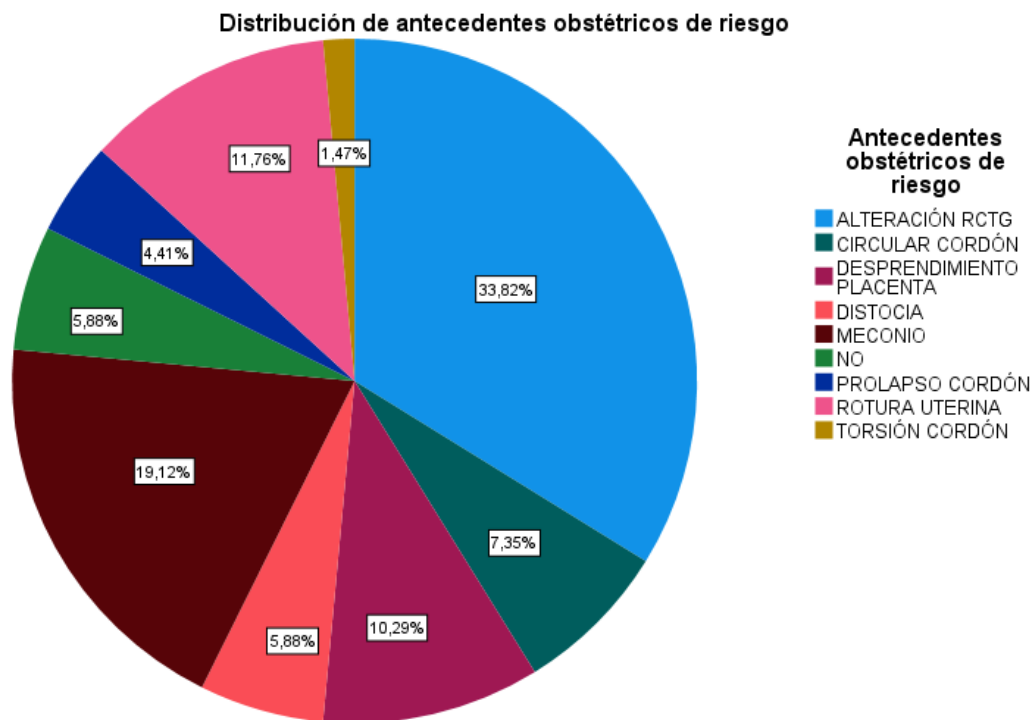


Figura 3. Antecedentes obstétricos de riesgo.

43 pacientes (63,2%) nacieron por cesárea, 15 (22,1%) tuvieron un parto distócico, y 10 (14,7%) parto eutócico.

50 (73,5%) presentaron Apgar a los 5 minutos ≤ 5 . 49 (72%) precisaron RCP durante más de 10 minutos. 31 (45,6%) tuvieron $\text{pH} \leq 7$, y 41 (60,3%) exceso de bases $> -16 \text{mEq/L}$.

A su llegada a la UCIN, 11 pacientes presentaron temperatura $< 33^\circ\text{C}$ (16,18%), 38 entre $33-35^\circ\text{C}$ (55,88%), y 13 $> 35^\circ\text{C}$ (19,11%). El valor mínimo fue de 29°C , el máximo de $36,5^\circ\text{C}$, con una media de $33,9^\circ\text{C}$ (DE 1,37). No se ha podido acceder a este dato en 6 pacientes por no estar la historia clínica digitalizada y no constar en el informe de alta.

En cuanto al estado de conciencia a su llegada, 30 presentaron letargia, 18 estupor, 18 coma, y 2 estaban despiertos (figura 4).

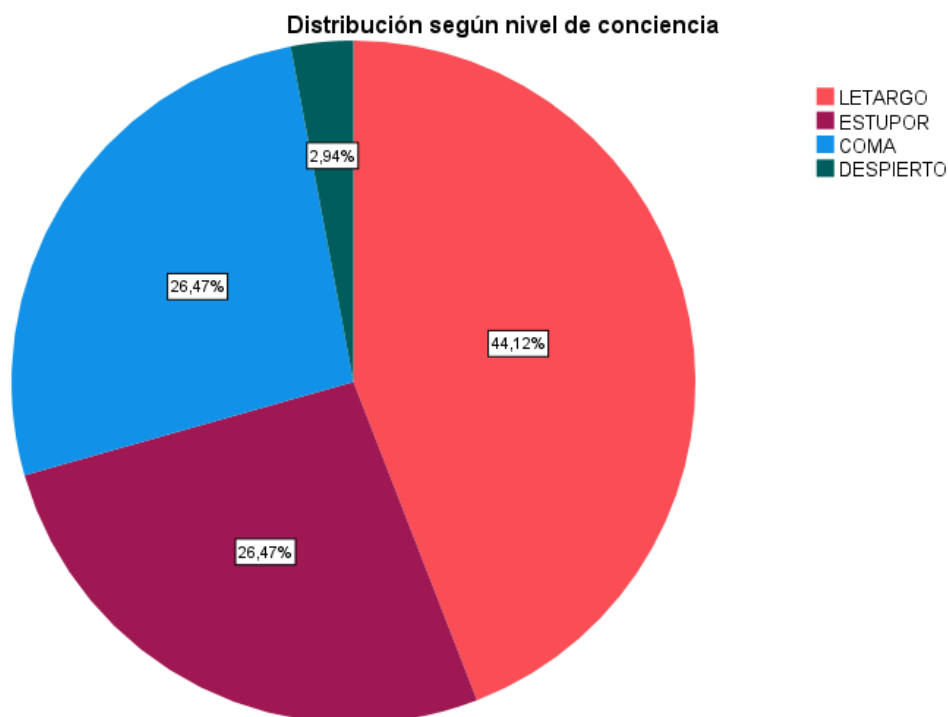


Figura 4. Distribución de casos según nivel de conciencia.

Los eventos de disfunción sistémica documentados se resumen en la tabla 2.

EVENTOS DE DISFUNCIÓN SISTÉMICA	Nº DE CASOS (%) N=68
Ventilación mecánica	58 (85,3%)
Coagulopatía Índice Quick (IQ) < 40% IQ<50% más sangrado	38 (55,9%)
Convulsiones	34 (50%)
Inotrópicos	32 (47,1%)
Insuficiencia Renal Aguda Cr>1,5 mg/dl	17 (25%)
Hipertransaminasemia grave GOT y/o GPT > 1.000 U/l	16 (23,5%)
Hipoglicemia Glucemia< 70 mg/dl	16 (23,5%)
Trombocitopenia <50.000 plaquetas	13 (19,11%)
Hipomagnesemia Mg<1,6 mg/dl	6 (8,8%)

Tabla 2. Eventos de disfunción sistémica.

38 RN (55,88%) precisaron transfusión de plasma, 11 (16,18%) de hematíes y, 9 (13,24%) de plaquetas. De ellos, 8 (11,76%) precisaron transfusión de plasma más hematíes, 5 (7,35%) plasma más plaquetas, y 4 (5,88%) de plasma, plaquetas y hematíes.

Durante las 72h de tratamiento con HT se realizaron ecografías cerebrales seriadas a todos los pacientes. Los resultados se recopilan en la tabla 3.

HALLAZGOS ECOGRAFÍAS	Nº DE CASOS
	N=68
Edema cerebral	23 (33,82%)
Colapso ventricular	7 (10,3%)
Isquemia de los ganglios de la base	3 (4,4%)
Hemorragia subaracnoidea	1 (1,5%)
Hemorragia intraventricular	1 (1,5%)
Sin alteraciones	32 (47%)

Tabla 3. Hallazgos descritos en Ecografías cerebrales.

Se realizó RMN cerebral a 58 pacientes (85,29%), con una media de 5,81 días de vida. El mínimo fue de 3 días y el máximo de 9. Los hallazgos se resumen en la tabla 4. No se realizó RMN a 10 pacientes por exitus.

HALLAZGOS RMN	Nº DE CASOS (%)
	N=58
Afectación de la sustancia blanca	11 (19%),
Lesión de los ganglios basales y el tálamo	11 (19%)
Ausencia de mielinización del brazo posterior de la cápsula interna	4 (6,9%)
No se observan alteraciones	26 (38,3%)

Tabla 4. Hallazgos descritos en RMN

El 30,88% de niños fallecieron. Analizando por grado de EHI, un 75% con EHI grave fallecieron y un 6,82% con EHI moderada.

		Exitus		Total
		Si	No	
Grado EHI	Moderada	3	41	44
	Grave	18	6	24
Total		21	47	68

Tabla 5. Número de exitus según grado de encefalopatía hipóxico-isquémica.

DISCUSIÓN

En nuestra serie se trataron un total de 68 pacientes diagnosticados de EHI moderada o grave en el periodo del estudio. En ese tiempo se registraron 126.631 nacimientos en la provincia de Alicante²². Teóricamente, según la incidencia calculada para la EHI (0,77-1 RN cada 1.000 RN)⁵, se deberían haber producido entre 92-126 casos de EHI. Obtenemos una incidencia en nuestro medio menor a la descrita, lo que podría deberse a una verdadera menor incidencia o quizá, más probable, al hecho de que algunos niños pudieron no ser derivados desde los diferentes hospitales al HGUA para valorar el inicio del tratamiento, bien por estar en situación crítica que contraindicase el traslado, o por problemas para la identificación del grado de encefalopatía en las primeras horas de vida.

Observamos que el número de casos diagnosticados de EHI moderada fue superior a EHI grave (44vs.24), coincidiendo con la bibliografía².

Los antecedentes obstétricos de riesgo que se producen durante el parto ayudan a predecir, no a diagnosticar, una posible afectación neurológica y sistémica del neonato.

De nuestra muestra, se objetivó la presencia de evento centinela en 35% de los casos. El dato coincide con el estudio de Tenorio V. *et al*³.

Como el HGUA es el centro de referencia de aplicación de HT, el 78% de los pacientes sometidos al tratamiento fueron trasladados de otros hospitales de la provincia de Alicante.

La importancia de la labor de organización entre el centro emisor, el centro de coordinación de emergencias, y el centro receptor para iniciar HT radica en el estrecho margen de tiempo de actuación. Trasladar precozmente, con una monitorización adecuada del RN en estado grave, es esencial para el éxito del tratamiento²⁴.

El control de la temperatura en estos pacientes es fundamental. En el estudio realizado por Torre-Monmany N. *et al*.⁴ refieren que por el incremento de 1°C, a partir de los 37°C, la *odds ratio* para muerte o discapacidad neurológica moderada-grave aumenta hasta 4 veces. Por eso, ante un niño con datos compatibles con encefalopatía al nacimiento, se recomienda retirar las fuentes de calor (hipotermia pasiva) una vez estabilizado el RN, y monitorizar la temperatura, para evitar la hipertermia. También se debe evitar el sobre enfriamiento (<33°C). En nuestra serie, 80% de los RN estuvieron en el rango adecuado de temperatura, y solo 16% de RN presentaron <33°C.

En el estudio de Tenorio V. *et al*³, se describe que la temperatura media en el momento de inclusión en HT fue de 34,5°C, similar a la observada en nuestra serie (34°C). Sin embargo, en el análisis realizado por Torre-Monmany N. *et al*,⁴ describen que más de dos tercios de los pacientes candidatos a HT llegaron a la UCIN con temperatura >35°C. Comparando con este estudio, se puede deducir

que en nuestro ámbito una mayor proporción de pacientes llegaron en las condiciones adecuadas. No obstante, el 36% de los pacientes no llegaron en el rango de temperatura deseado, detectando un punto de mejora en el traslado de los niños con EHI. Varios autores han solicitado la creación de un “Código Hipotermia”, similar al “Código Ictus”, para optimizar el traslado de estos RN²⁵.

Comparando nuestros resultados con los de la bibliografía², obtenemos porcentajes similares en cuanto a necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal, trombocitopenia y coagulopatía. Se describen porcentajes inferiores en nuestra serie en la necesidad de administrar fármacos inotrópicos (75%vs.47%). No se pueden comparar los parámetros de afectación hepática por empelar definiciones distintas.

Analizando el nivel de conciencia de los RN, en nuestra muestra, casi la mitad de pacientes estaban letárgicos a la llegada a la UCIN, un cuarto estuporosos, y el resto en coma. La excepción se produce en 2 casos en los que se describe que estaban despiertos, pero al aplicar las escalas de clasificación del grado de EHI se obtuvieron resultados de EHI moderada. En la bibliografía no queda claro el balance coste-beneficio de realizar HT en EHI leve, pero sí se plantea aplicar el tratamiento a los RN en los que no se consiga establecer el grado entre EHI leve y moderada⁶, aunque eso no ocurrió en ninguno de los niños de nuestra serie.

Todos los RN fueron neuromonitorizados mediante aEEG, y se detectaron convulsiones en la mitad de ellos. En un estudio cohortes prospectivo², se detectó trazado patológico de aEEG en 87% de pacientes, y crisis eléctricas en 38%. Esta prueba es de utilidad para identificar los pacientes con EHI de mayor gravedad, y establecer el pronóstico en los 3 primeros días de vida.

Se recomienda la realización de ecografía transfontanelar en las primeras 24h para valorar el estado de las estructuras cerebrales⁸. En la mayoría de casos de nuestra muestra se describe aumento de ecogenicidad del parénquima cerebral y colapso ventricular, hallazgos que se traducen en la presencia de edema cerebral. Esta prueba se recomienda realizar de manera seriada para valorar la evolución de los RN.

La RMN es la prueba complementaria que permite establecer de manera objetiva la localización, extensión y gravedad del daño cerebral en la EHI, y tiene marcado valor pronóstico. Por este motivo, se realiza a todos los RN una vez estabilizados y superada la HT. Se emplean las secuencias convencionales (T1-T2), y la técnica de difusión, que tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones isquémicas. Se recomienda realizarla entre el 4^o-9^o día de vida, porque negativizan hacia los 10 días, pudiendo falsear los resultados^{8,27}.

En el artículo de Martínez-Biarge M *et al*²⁸, se describe que la EHI grave asocia una alta mortalidad en el periodo neonatal, alcanzando cifras del 25-30%. En nuestra muestra, dicha mortalidad es del 59,26%, siendo superior, pero coincidiendo con la observada en el análisis realizado por Vega-del-Val *et al*². La mortalidad global por EHI en este estudio² también coincide con la observada en nuestra muestra, siendo de un 23%.

En este trabajo se presentan datos del ingreso hospitalario inicial, pero en estos niños es muy importante vigilar su evolución. Para ello, la Sección de Neonatología del HGUA tiene un programa específico de seguimiento hasta los 6 años de vida, que incluye revisiones periódicas en la Consulta Externa de Neonatología, con participación de otros profesionales en un enfoque multidisciplinar. Se programa continuar este análisis con los datos obtenidos en

el seguimiento, ya que muchos de los pacientes aquí analizados no han cumplido los 6 años todavía.

CONCLUSIONES

- La EHI es la principal causa de muerte y discapacidad, junto con la prematuridad, en el periodo neonatal, y hasta hace una década no se disponía de ningún tratamiento que redujera su impacto. Actualmente solo se dispone de la HT para el tratamiento seguro y eficaz de los niños con EHI moderada o grave.
- Los datos analizados en el HGUA son similares a los referidos en la literatura.
- La investigación sobre el desarrollo de nuevos tratamientos que de manera aislada, o combinados con la HT, permitan mejorar los resultados, debe continuar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gyencol* 2014;123:896–901
2. Vega-del-Val, C, Arnaez J, Caserío S et al. Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc)*. 2021.
3. Anrnáez J, Vega C, García-Alix A, Gutiérrez E.P, Caserío S, Jiménez M.P, et al. Programa multicéntrico para la atención integral del recién nacido con agresión hipóxico.isquémica perinatal (ARAHIP). *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(3):172-182.
4. Torre Monmany N, Maya Gallego S, Escalpés Giménez T, Sardà Sánchez M, et al. Retos en la aplicación de la hipotermia terapéutica no servo-controlada durante el transporte neonatal en Cataluña. *An Pediatr (Barc)*. 2021.
5. Alarcón A. Hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica. CIAP. 2010.
6. A. Garcia-Alix, J. Arnaez, N. Herranz-Rubia, A. Alarcón, G. Arca, E. Valverde, Grupo Cerebro Neonatal, et al. Una década después de la implantación en España de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. *Neurología*. 2020; 1467: 1-8
7. Nuñez A, Benavente I, Blanco D, Boix H, Cabañas F, Chaffanel M, et al. Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y en la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(4):228 e1–228 e9.
8. Blanco A, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-

isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341e1-341e20.

9. Merhar S, Thomas C. Trastornos del sistema nervioso central. En: Robert M. Kliegman, Joseph W. St. Geme, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson. Tratado de Pediatría-Nelson. 21ª ed. España: Elsevier España; 2020. p. 913-918

10. Thoresen, M., Penrice, J., Lorek, A. Cady E.B, Wylezinska M, Kirkride V, et al. Mild Hypothermia after Severe Transient Hypoxia-Ischemia Ameliorates Delayed Cerebral Energy Failure in the Newborn Piglet. *Pediatr Res*, 1995; 37:667–670

11. Gunn A. J, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hipoxic-ischemic encephalopathy. *Handbook of Clinical Neurology. Neonatal Neurology*. 2019; 162 (10): 217-237.

12. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD00311.

13. Martínez-Orgado J. Estrategias de neuroprotección en el recién nacido. *An Pediatr Contin*. 2014;12(2):85-9

14. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. Oct 1976;33(10):696-705.

15. García-Alix A, Alarcón-Allen A. Hipotermia terapéutica en el recién nacido a término o caso a término con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr Contin*. 2013;11(4):212-7

16. Rios D.R, Lapointe A, Schmolzer G.S, Mohammad K, VanMeurs K.P, Keller R.L. Hemodynamic optimization for neonates with neonatal encephalopathy caused by a hypoxic ischemic event: Physiological and therapeutic considerations. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021; 26 : 101277 e12.
17. McPherson C, Frymoyer A, Ortinau C.M, Miller S.P, Groenendaal F. Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;26 101264 e7.
18. Pinchefsky E.F, Schneider J, Basu S, Tam E, Gale C. Nutrition and management of glycemia in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;26:101268 e8.
19. Bustamante-Hervás C, Valverde E, Vega-Del-Val C, Schuffelmann S, Arnaez J. Concordancia interobservador del encefalograma integrado por amplitud en el neonato con asfixia perinatal. *An Pediatr.* 2021; 3093: 1-6.
20. Oliveira-Pereira C, Dias A, Nunes-Vicente I, Teresa-Pinto J, Marques C, Dinis A, et al. Valor pronóstico de la espectroscopia cercana al infrarrojo en la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr.* 2021;94:136-143
21. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2019; 91 (1):59.e1-e7.
22. INEbase[Internet]. Movimiento Natural de la Población: Nacimientos por lugar de residencia de la madre y sexo. Total nacional y provincias. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. 2013-2021. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=6506>

23. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(2):88-97.
24. Arnáez J, Vega C, García-Alix A, Gutiérrez E, Caserío S, Jiménez M.P, et al. Programa multicéntrico para la atención integral del recién nacido con agresión hipóxico-isquémica perinatal (ARAHIP). *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(3): 172-182.
25. García-Alix A, González-de-Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un “código hipotermia”. *Evid Pediatr*. 2010;6:27.
26. Arnaez J, Herranz-Rubia N, García-Alix A, Grupo de trabajo ESP-EHI. Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 92(5):286-296.
27. Fernández-Jonusas S. Grupo de Trabajo Hipotermia terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115 Supl 3: s38-s52.
28. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S y Grupo de Trabajo de Hipotermia de la Sociedad Española de Neonatología. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(1):52.e1-e14.

ANEXOS

COIR



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 29 de abril del 2022

Nombre del tutor/a	Caridad Tapia Collados
Nombre del alumno/a	Núria Parelló Oliver
Tipo de actividad	11. Uso de datos procedentes de humanos
Título del 2. TFG (Trabajo Fin de Grado)	ANÁLISIS DE LOS RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A HIPOTERMIA TERAPÉUTICA POR ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA MODERADA-GRAVE EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DR. BALMIS
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	Conforme (autodeclaración)
Evaluación Ética	Favorable (Autorizado por el CEIm del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General)
Registro provisional	220421115040
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.CTC.NPO.220421
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: ANÁLISIS DE LOS RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A HIPOTERMIA TERAPÉUTICA POR ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA MODERADA-GRAVE EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DR. BALMIS ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose presentado autorización ética del CEIm del Departamento de Salud de Alicante- Hospital General. Dicha información se adjunta en el presente informe.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEI
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEI
Vicerrectorado de Investigación



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del Investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oiv.umh.es/tyfj/tyfm/>



**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

<http://www.dep19.san.gva.es>

Teléfono: 965-913-921

Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2022-046 - Ref. ISABIAL: 2022-0079

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 30 de marzo de 2022 (Acta 2022-03), y una vez estudiada la documentación presentada por la **Dra. Caridad Tapia Collados** del Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de Investigación titulado **"Análisis de los recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica por encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave en Hospital General Universitario de Alicante"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 12 de abril de 2022.

 Firmado por Luis Manuel Hernández Blasco -
214242710, el 12/04/2022 07:56:58


 GENERALITAT
VALENCIANA

 Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante - Hospital General

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

VARIABLES INGRESO HOSPITALARIO INICIAL

Sexo: 1.- Masculino 2 Femenino

Edad gestacional _____

Peso al nacimiento _____

Procedencia 1.-Intrahospitalario 2.- Extrahospitalario

Grado EHI: 1-moderado 2- grave

Evento centinela 1.- Distocia placenta 2.- Alt RCTG 4- Rotura uterina 3.- Desprendimiento 5- otros _____

Parto: 1.- Eutócico 2.- Distócico 3-Cesárea

Apgar: 1 minuto _____ **5 minutos** _____

Ph <7: 1.- Si 2.- No

Exceso bases > -16: 1.- Si 2.- No

RCP cardiopulmonar > 10 minutos: 1.- Si 2No

Horas de vida a su llegada _____

Temperatura al ingreso _____

Nivel de conciencia: : 1.- Letargia
2.Estupor
3.- Coma.

Convulsiones 1.- Si 2.- No

Ventilación mecánica: 1.- Si 2.- No

Disfunción hepática: 1.- Si 2.- No

Insuficiencia renal: 1.- Si 2.- No

Coagulopatía: 1.- Si 2.- No

Transfusiones: 1.- Plasma 2.-Plaquetas 3.- Hematíes

Hipoglucemia: 1.- Si 2.- No

Hipomagnesemia: 1.- Si 2.- No

Trombocitopenia: 1.- Si 2.- No

Ecografía cerebral: 1.Normal 2.-Alterada

RNM cerebral: Resultado _____ **Días a la realización**

Exitus: 1.- Si 2.- No

Días de vida al fallecimiento: _____

Adecuación de esfuerzo terapéutico: 1.- Si 2.- No