



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGÍA

**“ESTUDIO PILOTO ALEATORIZADO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO
COMO NEUROPROTECTOR DE LA ERITROPOYETINA VS MELATONINA EN
NEONATOS CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO - ISQUÉMICA”**

Dr. José Guadalupe Mantilla Uresti

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón

Febrero 2022



Estudio piloto aleatorizado de la eficacia del tratamiento como neuroprotector de la eritropoyetina vs melatonina en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica por José Guadalupe Mantilla Uresti se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

RESUMEN

Introducción: La encefalopatía hipóxico-isquémica origina secuelas neurológicas a corto, mediano y largo plazo, en México es una de la causa más importante de padecimientos neurológicos en el período posnatal temprano. Hasta el momento la hipotermia representa el tratamiento neuroprotector de elección para neonatos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica, sin embargo, solamente disminuye las secuelas neurológicas en un 47%. Por ello, la búsqueda de otras terapias adyuvantes como eritropoyetina o melatonina es crucial para poder reducirlas.

Objetivo principal: Conocer la eficacia de la eritropoyetina vs melatonina en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica que ingresaron a la UCIN del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Diseño de estudio: Ensayo clínico aleatorizado.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico: La muestra fue de 30 pacientes (15 pacientes con eritropoyetina y 14 con melatonina), de acuerdo con Browne. El análisis descriptivo de las variables, continuas se expresaron como promedio y mediana, las categóricas como porcentajes. Se compararon los grupos de las variables continuas y fueron analizadas con t de Student o U de Mann-Whitney, las variables categóricas Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Resultados: Se incluyeron 30 recién nacidos, con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, tratados con hipotermia terapéutica. Fueron aleatorizados, 15 (51.7%) grupo de eritropoyetina, y 14 (48.3%) al grupo de melatonina (un paciente se eliminó por efecto adverso: depresión respiratoria). El

44.8% fueron del sexo femenino y 55.2% del sexo masculino. Se diagnosticó encefalopatía hipóxico-isquémica grado II en 93.1% y grado III 6.9%. Al egreso los electroencefalogramas convencionales en su mayoría fueron normales en el grupo tratado con melatonina 71.4%. No hubo diferencia en la prueba de Amiel-Tison. El test de neurodesarrollo de Bayley III detectó mejor puntaje en el área cognitiva en el grupo de melatonina.

Conclusiones: La melatonina es un fármaco de bajo costo, el cual se ofrece como coadyuvante en la neuroprotección junto con la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico isquémica, en los electroencefalogramas convencionales al egreso observamos normalización en la mayoría y mejor puntaje en la escala de neurodesarrollo Bayley III.

Palabras clave: Encefalopatía hipóxico-isquémica, eritropoyetina, melatonina.

INDICE

RESUMEN	1
LISTA DE CUADROS	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE GRÁFICOS	5
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	6
LISTA DE DEFINICIONES	8
DEDICATORIAS	9
RECONOCIMIENTOS	10
ANTECEDENTES	11
JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	23
SUJETOS Y MÉTODOS	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
ÉTICA	28
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	45
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	47
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 2. Test Amiel-Tison	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 3. Carta aprobación de tesis	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 4. Registro de protocolo.	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 5. Consentimiento informado.	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 6. Revocación de consentimiento informado.	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 7. Test valoración de neurodesarrollo Bayley III	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 8. Resumen de coincidencias.	¡Error! Marcador no definido.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de Sarnat y Sarnat.....	16
Cuadro 2. Clasificación Encefalopatía Hipóxico-Isquémica de García-Alix.....	17
Cuadro 3. Variables de estudio.....	28
Cuadro 4. Características neonatales.....	37
Cuadro 5. Características maternas.....	40
Cuadro 6. Tiempo de inicio de hipotermia.....	41
Cuadro 7. Ultrasonido transfontanelar al ingreso.....	41
Cuadro 8. Convulsiones.....	42
Cuadro 9. Trazo inicial y final electroencefalograma de amplitud integrada y electroencefalograma convencional al egreso.....	42
Cuadro 10. Anticomiciales.....	44
Cuadro 11. Amiel-Tison.....	45
Cuadro 12. Test neurodesarrollo Bayley III.....	45
Cuadro 13. Costo tratamiento.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Encefalopatía hipóxico-isquémica.....	18
Figura 2. Sexo.....	39
Figura 3. Óxido nítrico inhalado.....	39
Figura 4. Tiempo toma de primera gasometría.....	40
Figura 5. Daño órgano blanco.....	41
Figura 6. Ultrasonido transfontanelar de ingreso	42
Figura 7. Crisis convulsivas	42
Figura 8. EEGc al egreso.....	44
Figura 9. Exploración de Amiel-Tison.....	45
Figura 10. Dias de hospitalización.....	47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Costo tratamiento.....	46
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

EHI: encefalopatía hipóxica isquémica.

≥: mayor o igual.

OMS: organización mundial de la salud.

EEG: electroencefalograma.

EEG_a: electroencefalograma de amplitud integrada

USTF: ultrasonido transfontanelar

ATP: adenosín trifosfato.

BDNF: factor neurotrófico derivado cerebral.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

NO: óxido nítrico.

OMS: organización mundial de la salud.

NOS: sintetasa del óxido nítrico.

mGLU: metabotrópico de glutamato.

NMDA: ácido N-metil-D-aspártico.

AMPA: α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato

NTP: nucleótido trifosfato.

pH: potencial de hidrógeno.

RN: recién nacido.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

≤: menor o igual.

EPO: eritropoyetina.

EpoR: receptor de eritropoyetina

NFkB: fosforilación del factor de necrosis celular

SDG: semanas de gestación.

U/k: unidades por kilo.

Kg: kilogramo.

h: horas.

RN: recién nacido.

Mu: miliunidades

LISTA DE DEFINICIONES

Encefalopatía hipóxico isquémica: desorden caracterizado por la reducción de oxígeno en la sangre combinado con la disminución de flujo sanguíneo a nivel cerebral.

DEDICATORIAS

Quiero agradecer primero que nada a Dios por darme la familia que tengo, ya que sin ellos no habría podido cumplir uno de mis objetivos que fue ser médico, siempre me estuvieron apoyado y dando ánimos para seguir adelante.

A mi madre por ser una mujer con carácter que logró darnos carrera profesional a mis hermanos y a mí, y por siempre inculcarme que con trabajo y amor a tu profesión se consigue lo que uno desea sin afectar al prójimo.

A mis hermanos Rogelio, Carlos, Luis que siempre de alguna manera me apoyaron desde que inicié este largo camino de estudiar medicina.

A mi amada esposa que inició conmigo esta trayectoria desde el internado médico rotatorio y que a pesar de la distancia siempre estuvo para mí en todo momento, dándome ánimos, festejando juntos mis logros y apoyándome cuando no se lograba algún objetivo, Nala y Tibú que son dos mascotas perrunas miembros de la familia que nos han permitido ver las cosas de diferente manera enseñándonos que hay días oscuros pero que siempre hay luz y esperanza.

A mi abuelita que en paz descansa por inculcarme desde niño la responsabilidad y sobre todo nunca rendirme y tener siempre solución a los problemas.

RECONOCIMIENTOS

A mis maestros durante la residencia ya que aportaron un granito para mí formación, Dra. Victoria Lima Rogel por su exigencia en el abordaje y manejo de nuestros pacientes y en la elaboración de este protocolo.

Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón por su gran calidad humana que nos transmitió en cada pase de visita, su altruismo y su tiempo para el análisis de base de datos del protocolo.

Dr. Antonio Bravo Oro por darse su tiempo para analizar datos de la presente tesis.

A la Psicóloga Mónica Ibarra por su tiempo para realizar la prueba de Bayley III a nuestros pacientes de tesis, y por enseñarme que siempre se puede ser mejor en la organización.

ANTECEDENTES

La encefalopatía hipóxico-isquémica es un síndrome neurológico que ocurre en recién nacidos ≥ 35 semanas de edad gestacional debido a asfixia perinatal, se manifiesta con alteración del estado de conciencia con o sin convulsiones, depresión respiratoria, tono muscular, reflejos primitivos, muscular, Apgar menor o igual a 5 puntos a los 5 y 10 minutos, acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7$ o déficit de base ≥ 12 mmol o ambos). Los factores de riesgo para EHI son la presencia de líquido amniótico teñido de meconio, trabajo de parto prolongado, evento centinela, registro cardiotocográfico categoría III una hora antes del parto.¹

La asfixia perinatal se produce por la privación de oxígeno que ocurre al momento del nacimiento que puede ser causada por eventos perinatales como hemorragia materna o fetal, prolapso del cordón umbilical, desprendimiento de placenta, ruptura uterina. La principal complicación es la EHI²

La incidencia de EHI es más alta en países con escasos recursos, la OMS estima que un 25% de los recién nacidos y un 8% de todas las muertes en menores de 5 años se asocian a asfixia al nacimiento. Ocurre 5 a 10 de cada 1000 nacimientos a término y representa el 22% de muertes neonatales a nivel mundial.³ En México la mortalidad neonatal ocupa un 53% en menores de 5 años y de los eventos relacionados al parto representa 7%.⁴

En 1976 se describió la primera clasificación para la encefalopatía hipóxica isquémica dividida por Sarnat y Sarnat (cuadro 1).

Cuadro:1 Clasificación de Sarnat y Sarnat

Datos clínicos/EEG/ Duración	Grado I = Leve	Grado II Moderado	Grado III Severo
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico, obnubilado	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Actividad	Normal	Disminuida	Ausente
Postura	Ligera flexión distal	Flexión distal fuerte	Descerebración Extensión
Reflejo de Moro	Hiperactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo de succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Frecuencia cardiaca	Taquicardia	Bradycardia	Variable
Pupilas	Midriasis	Miosis	Dilatadas, fijas, reflejo disminuido, asimétricas
Convulsiones	Ausentes	Focal, multifocal	Poco frecuentes excluyendo Descerebración
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	< 24 horas	2-14 días	Horas o semanas

Estadio I: Duración menor de 24h, se caracteriza por hiperalerta, reflejo de Moro desinhibido, reflejos de estiramiento, reflejos simpáticos y EEG normal.

Estadio II: Obnubilación, hipotonía, flexión distal marcada, con presencia o no de crisis convulsivas y el EEG muestra un patrón periódico a veces precedido por actividad delta continua.

Estadio III: Estuporoso, flácido, las funciones autonómicas y de tallo se encuentran suprimidas, el EEG es isoelectrico o tiene descargas periódicas aislada.⁵

El Dr. García-Alix desarrolló una escala diferente para encefalopatía hipóxica isquémica en España que se utiliza actualmente a la par de la de Sarnat (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación Encefalopatía Hipóxico-Isquémica de García-Alix.

Cuadro I. Estadios de la Encefalopatía Hipóxico – Isquémica

Estadios de la Encefalopatía Hipóxico – Isquémica			
Estadio	Condición a evaluar	Manifestaciones clínicas	
		A < 3 días	B > 3 días
Leve	Estado de alerta	Normal	
	Tono muscular	Hipotonía global > distribución proximal superior	
	Respuestas motoras	Normales o ligeramente disminuidas	
	Reactividad	Normal o hiperexcitabilidad, ROT aumentados, temblores y mioclonías	
Moderado	Estado de alerta	Letargia o estupor moderado.	Convulsiones aisladas Convulsiones repetitivas
	Tono muscular	Hipotonía global > distribución proximal superior	
	Respuestas motoras	Disminuidas pero de calidad normal.	
	Reactividad	ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles.	
Grave	Estado de alerta	Coma o estupor severo.	Signos de disfunción del tallo cerebral
	Tono muscular	Hipotonía global.	
	Respuestas motoras	Ausentes o estereotipadas, Convulsiones o estado epiléptico.	
	Reactividad	Reflejos primitivos ausentes.	

Modificada de García –Alix A. Asfisia intraparto y Encefalopatía Hipóxico isquémica. 2008.⁶

Fisiopatología

Los eventos que alterarán la perfusión placentaria ocasionan asfisia fetal al disminuir el aporte de micronutrientes como el oxígeno y glucosa indispensables para la viabilidad, la persistencia de esta deficiencia afectará a todos los órganos. El metabolismo depende de los ciclos metabólicos anaeróbicos que únicamente producen 2 ATP's, la falta de oxígeno y sustrato energético, produce elevación del ácido láctico, acidosis y muerte. En esta primera fase de deficiencia energética, las bombas de sodio y potasio dependientes de ATP disfuncionan, acumulándose agua y electrolitos a nivel intracelular, si esto persiste habrá lisis celular y muerte por necrosis temprana. En el ultrasonido transfontanelar realizado en la primera hora

posterior al nacimiento esto se traduce en disminución de los ventrículos por edema cerebral. A nivel neuronal se liberan aminoácidos excitatorios como glutamato y se activan los neurotransmisores ácido N-metil D aspártico y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato a nivel de la hendidura sináptica lo que permitirá la entrada del calcio a la célula, si persiste esto habrá degradación de lípidos celulares, ocasionando generación de radicales libres y NO con consecuencias irreversibles de necrosis celular.

En la segunda fase que transcurre de la primera hora de vida hasta las 6 horas subsiguientes de recuperación de la hipoxia o isquemia es considerada la ventana terapéutica la cual es una oportunidad para iniciar la hipotermia y otros agentes adyuvantes.

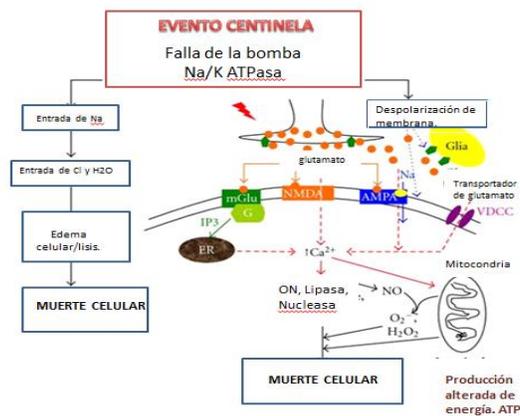


Figura:1 Encefalopatía Hipóxico-isquémica.

Tomado de Yang SN, Lai MC. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Biomed Biotechnol. 2011;2011.

Si existe una despolarización persistente se libera glutamato de manera excesiva, se invierte el transporte de glutamato en la glía y las terminales nerviosas, se activa mGLU, NMDA y AMPA con profundo influjo de Calcio lo que finalmente conduce a muerte celular.^{7,8}

La última fase de pérdida de energía secundaria, se caracteriza por el inicio de la cascada neurotóxica, ocurre en las siguientes 6-15 horas, apareciendo edema citotóxico, falla mitocondrial, liberación de citocinas daño ADN, muerte celular y apoptosis.⁹

Tratamiento

El tratamiento se basa en el control térmico, soporte ventilatorio y cardiaco además de tratar las crisis convulsivas, mantener niveles homeostáticos de glucosa, hematocritos normales, corrección de desequilibrios ácido-base y de electrolitos.¹⁰

La hipotermia terapéutica es la piedra angular en el tratamiento neuroprotector para neonatos a término con EHI secundaria a asfixia. Inhibe varios pasos en la cascada excitotóxica-oxidativa como la acidosis láctica a nivel cerebral, el glutamato y óxido nítrico y por consecuencia la actividad epiléptica.^{11,12}

Las etapas de la hipotermia terapéutica se dividen en tres fases:

Inducción: inicia en la sala de partos o durante su traslado, se apaga la cuna, se traslada al RN en incubadora apagada, al llegar a la UCIN se inicia la monitorización neurológica con electroencefalograma de amplitud integrada (EEGa). Primeras 6 horas. Mantenimiento: la temperatura corporal se mantiene entre 33-34 °C durante 72 horas. Recalentamiento: se incrementa la temperatura corporal de 0.5 grados centígrados por hora, se deberá alcanzar la normotermia entre 6 a 8 horas. Evitar el recalentamiento rápido por riesgo de hipotensión y convulsiones. La hipertermia en esta fase aumenta la cascada neurotóxica.¹³

En la EHI están involucrados múltiples mecanismos por lo que antes de la utilización de la hipotermia terapéutica no había tratamiento, ahora sabemos que actúa en las diferentes vías que originan lesión cerebral.

Algunos de sus efectos protectores es disminuir: daño mitocondrial, liberación de radicales libres, actividad epiléptica, la cascada excitotóxica -oxidativa, acidosis láctica a nivel cerebral, liberación de aminoácidos excitatorios como glutamato y la producción de NO, activación de proteasas, reduce metabolismo cerebral, edema y la pérdida de potencial de membranas, atenúa la falla secundaria, inhibe apoptosis y necrosis. Disminuye la mortalidad.¹⁴

Los criterios para iniciar hipotermia son: recién nacido \geq de 35 semanas de gestación con menos 6 horas de vida. pH del cordón ≤ 7.0 o déficit de bases ≥ -16 , o puntuación de Apgar ≤ 5 a los 10 minutos o al menos 10 minutos de ventilación con presión positiva. Antecedente de un evento centinela o perinatal agudo. Evidencia de encefalopatía de moderada a severa por la presencia de convulsiones. Convulsiones por registro de EEG.

Los criterios donde no se recomienda iniciar hipotermia terapéutica es en los recién nacidos que presenten lo siguiente: anomalías congénitas o genéticas, prematuros. RCIU, traumatismo craneoencefálico severo y hemorragia intracraneal.¹⁵

Los efectos secundarios de la hipotermia son la bradicardia sinusal (80 a 100 lpm), hipotensión arterial, trombocitopenia leve, hipertensión arterial pulmonar, lesión renal aguda, disfunción hepática, prolongación de los tiempos de coagulación.¹⁶

Tratamientos adyacentes

La eritropoyetina (EPO), es una glucoproteína y un factor de crecimiento que regula la producción de glóbulos rojos, vasculogénesis, neurogénesis, modula la producción de NO, disminuye el estrés oxidativo, la toxicidad por glutamato, reparando de esta manera las neuronas dañadas. Inicialmente se utilizó por su función a nivel de hematopoyesis, al prevenir la apoptosis de las células progenitoras eritroides, permitir su maduración y proliferación al unirse al receptor EPO homodimérico en la superficie externa de las células progenitoras eritroides, lo que induce la fosforilación de varios residuos de tirosina en el dominio intracelular del receptor, lo que conduce a la activación de genes de prosupervivencia, proliferación y prodiferenciación en las células progenitoras. La EPO se produce en los hepatocitos fetales y riñón. ^{17,18,19}

A nivel cerebral se une a receptores EpoR activando vías de señalización y provee la apoptosis neuronal y la fosforilación del factor de necrosis celular. La activación de P13K/Akt es esencial para la protección contra excitotoxicidad, Stat5 y Akt son necesarios para sus efectos neurotróficos, también estimula al (BDNF) a nivel de hipocampo. ^{20,21}

En adulto se observan efectos adversos como hipertensión, incremento en la coagulación y policitemia, estos efectos no se han observado en recién nacidos, la EPO es ampliamente utilizada para tratamiento de la anemia, en ellos se ha reportado neutropenia leve, sin embargo, en dos estudios en los que se utilizó a dosis elevadas no se observaron efectos adversos. ^{22,23}

El primer estudio en el que se utilizó en recién nacidos mayores de 37 SDG, aleatorizados a recibir tratamiento con EPO a dosis de 300 (52RN) o 500 U/k (31 RN) cada tercer día por dos semanas, con primera dosis administrada a las 48 h de vida (83 RN) o tratamiento convencional (84 RN), mostró mejoría en la escala neurológica de Thompson a los 7,14 y 28 días de vida, en pacientes con EHI moderada y reducción en parálisis cerebral y escala motora a los 18 meses de edad, las mortalidad y discapacidad disminuyeron en un 43% en los pacientes tratados con EPO $p < 0.02$. En estos pacientes no se observaron efectos adversos secundarios a la EPO.²⁴

El paso de la EPO por la barrera hematoencefálica ocurre a las 3 horas de su administración subcutánea a 500 U/k, con niveles satisfactorios en líquido cefalorraquídeo que oscilaron entre 14-44 mU/mL, uno de sus efectos es promover la eritropoyesis que incrementa la utilización del hierro lo que disminuye el hierro libre y evita estrés oxidativo. La principal acción de la EPO a nivel cerebral es la disminución de la apoptosis. Permite la reparación de la lesión al aumentar la capacidad de que el oxígeno sea transportado por su efecto a nivel de vasculogénesis, eritropoyesis y neurogénesis.^{25,26,27}

La administración de 5 dosis de EPO 1000-2500 UI/Kg en el recién nacido ≥ 36 SDG dentro de las primeras 24 h de vida, inicio de la primera dosis y posteriormente cada 48 horas, alcanzan concentraciones plasmáticas neuro protectoras, con disminución de la pérdida neuronal y el deterioro del aprendizaje. En la evaluación de recién nacidos con EHI que recibieron EPO, se observó a los 12 meses de edad mejor desarrollo motor a diferencia de los que no recibieron tratamiento.²⁸

Otra de las terapias adyuvantes en estudio es la melatonina la cual es producida por la glándula pineal. Tiene metabolismo hepático y se excreta por los riñones. Las acciones que ejerce son la regulación de enzimas antioxidantes GSHPx, GSH reductasa y superóxido dismutasa, previene la apoptosis celular al preservar la función mitocondrial y evitar la liberación de proteínas proapoptoicas. Atraviesa la barrera hematoencefálica con efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Su acción esta mediada por dos receptores MLT 1 que se expresa en los núcleos supraquiasmáticos, cerebelo, hipocampo, pars tuberalis de la pituitaria y MLT 2 que se expresa en los núcleos supraquiasmáticos, cerebelo e hipocampo. predominio.²⁹ La melatonina a dosis elevadas 10 mg/kg o mayor se asocia a hipotensión, sin embargo, a dosis de 5 mg/kg no se observa esta alteración en modelo animal.³⁰ La dosis de Melatonina utilizada como adyuvante de la hipotermia terapéutica en neonatos con EHI moderada es de 10mg/k/d vía enteral por 5 días disminuyó las convulsiones registradas en el electroencefalograma, y en la resonancia magnética la lesión a nivel de la sustancia blanca.³¹

Complicaciones

Los recién nacidos que presentaron EHI que fueron tratados con hipotermia se observó un coeficiente intelectual superior o igual a 85 entre los 6 y 7 años de edad; la discapacidad fue menor a diferencia de los que no recibieron esta terapia.³⁴

Una de las secuelas neurológicas más graves en los recién nacidos con EHI es la parálisis cerebral, esta puede manifestarse como parálisis discinética o cuadriplejia espástica, la primera es la más común, se presenta en el 80% de los pacientes con parálisis cerebral.³⁵

Las alteraciones auditivas ocurren en un 17.1% de los pacientes con déficit neurológico persistente, las alteraciones visuales ocurren en el 41% de los pacientes con encefalopatía durante el primer año de vida. ³⁶

Seguimiento

Desde 1970 el examen neurológico neonatal es de suma importancia para predecir el desarrollo futuro del bebe, la encefalopatía moderada y en especial la severa se relacionan con un neurodesarrollo anormal. Para evaluar el desarrollo neurológico en las áreas motora, sensitiva y de lenguaje se utilizan diferentes pruebas en los recién nacidos que presentaron asfixia perinatal. ³⁷

El test de Amiel-Tison consta de 35 ítems que abarca aspectos neurosensoriales (valora estado de alerta, fijación visual), morfología craneal (perímetro cefálico, fontanela anterior, suturas escamosas), tonos musculares pasivos y activos, actividad motora espontánea y reflejos primarios. El sistema de puntuación es de 0 a 2. El 0 corresponde a una respuesta típica, 1 respuesta moderadamente anormal, 2 respuesta definitivamente anormal. ³⁸

El examen neurológico de acuerdo a Amiel-Tison, realizado en las primeras 24 a 48 horas de vida, empleando la clasificación de EHI leve, moderada y severa, presenta valor pronóstico significativo individual estimado entre 70% y 85%. ³⁹

La escala de Bayley se considera el estándar de oro para evaluar el desarrollo infantil, está compuesta por tres subescalas cognitiva, de lenguaje (comunicación receptiva y expresiva) y motora (áreas de motricidad fina y gruesa). También está compuesto por la escala socioemocional y el cuestionario de comportamiento adaptativo, que es respondido por los responsables del niño. ⁴⁰

JUSTIFICACIÓN

En el 2019 a nivel mundial se reportaron 7.4 millones de muertes en niños y jóvenes menores de 25 años de edad, de estos más de 5 millones correspondieron a menores de 5 años, de los cuales, 2.5 millones fueron recién nacidos y la primera causa de muerte fue en un 35% complicaciones relacionadas a la prematurez y la segunda los eventos intrapartos (23%) como la asfixia perinatal. Una de las complicaciones de la asfixia es la encefalopatía hipóxico isquémica y su tasa oscila entre 1.5-2 x 1000 nacidos vivos, en los países económicamente emergentes puede incrementarse hasta 26 x 1000 nacidos vivos, en la encefalopatía moderada a severa, las secuelas neurológicas son elevadas.⁴¹ En el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de cada 4000 nacimientos anuales, con una tasa de asfixia de 5.2 x 1000 recién nacido vivo. En la actualidad el tratamiento para la encefalopatía es la hipotermia terapéutica, sin embargo, a pesar de esto, las secuelas se presentan aproximadamente en el 45% a 60% de los casos, la búsqueda de otras terapias adyuvantes como eritropoyetina o melatonina podría reducirlas. El hospital cuenta con la tecnología adecuada para el manejo terapéutico (hipotermia terapéutica) y los medicamentos para realizar el estudio, que hasta el momento no se utilizan por falta de evidencia suficiente.

HIPÓTESIS

La eritropoyetina tendrá mayor eficacia neuroprotectora que la melatonina en el tratamiento de encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos asfixiados tratados con hipotermia terapéutica.

OBJETIVOS

- Objetivo general.

- Evaluar la eficacia como neuroprotector de la eritropoyetina vs melatonina en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia terapéutica que ingresen a la UCIN del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

- Objetivos específicos

- Evaluar neurológicamente a los recién nacidos con EHI bajo hipotermia terapéutica tratados con eritropoyetina vs melatonina con la escala de Amiel-Tison a las 72 horas (al terminar hipotermia terapéutica), 7 días y al alta.

- Evaluar el neurodesarrollo en los recién nacidos con EHI egresados de la UCIN con la prueba de Bayley III.

- Evaluar la mortalidad.

- Objetivos secundarios (si son necesarios)

- Valorar los cambios aEGG, USTF en pacientes recién nacidos con EHI tratados con hipotermia terapéutica más eritropoyetina.

- Valorar los cambios aEGG, USTF en pacientes recién nacidos con EHI tratados con hipotermia terapéutica más melatonina.

- Comparar los cambios EGGc, USTF en pacientes recién nacidos con EHI tratados con hipotermia terapéutica más eritropoyetina vs melatonina.

SUJETOS Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Neonatología de la División de Pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica moderada a severa que recibieron hipotermia terapéutica con el equipo Blanketrol III y neuromonitorización con el equipo de electroencefalograma de amplitud integrada (Olimpic Brainz Monitor; Natus Medical Incorporated®) en los meses de octubre del 2020 a diciembre del 2021, nacidos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Se incluyeron en el estudio pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica moderada a severa que nacieron en el Hospital Central, se excluyeron a todos los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica leve o malformaciones congénitas.

Se eliminaron todos los pacientes que no nacieron en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto con diagnóstico de asfixia perinatal.

Criterios de selección:

- Inclusión:
 - Pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, que nacieron en el hospital Central.
- Exclusiones:
 - Pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica leve
- Eliminaciones:
 - Pacientes que no nacieron en el Hospital Central.
 - Efecto secundario por terapia adyuvante

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Cuadro 3. Variables de estudio

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Valoración neurológica de Claudine Amiel-Tison	Marco conceptual, evolutivo del desarrollo neurológico del recién nacido	0-2	0 indica normalidad 1 indica anormal moderado 2 indica anormal definitivo	Numérica discreta.
Prueba de Bayley III	Evalúa el área de lenguaje, motor y cognitiva	0-150	Puntaje	Continua
Independiente				
Fármacos Eritropoyetina Melatonina	Una sustancia con composición química exactamente conocida y que es capaz de producir efectos sobre una determinada propiedad fisiológica. Eritropoyetina factor de crecimiento es una glucoproteína cuya función principal, es la regulación de la producción de glóbulos rojos de la sangre. A nivel de sistema nervioso central tiene efecto	Eritropoyetina Dosis 1000 U/k/día por 5 días Melatonina 10 mg/kg /día por 5 dosis	Eritropoyetina UI Melatonina miligramos	Continuas

	<p>neurotrófico y neuroprotector mediado por vasculogénesis, neurogénesis y disminución de la apoptosis.</p> <p>Melatonina La melatonina N-acetil-5-metoxitriptamina) es una indolamina endógena regula ciclo del sueño y tiene funciones antiinflamatorias, anti apoptótica, antioxidante, modula la acción de GABA y receptores de glutamato.</p>			
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Peso	Masa total del cuerpo	1800 a 4500	Gramos	Continua
Edad gestacional al nacimiento	Tiempo que transcurre desde el primer día de la última regla antes del embarazo, hasta el día del parto	37 a 42	Semanas	Continua
Sexo	Fenotipo del paciente que lo distingue entre hombre y mujer	Femenino Masculino	Gramos	Categórica

Tipo de muestreo.

- Aleatorizado.

Cálculo del tamaño de la muestra

- Dado que no hay estudios que analicen la eficacia como neuroprotector de la eritropoyetina vs melatonina se realizó un estudio preliminar en el que se incluyeron 30 pacientes, 15 por grupo de acuerdo con Browne.⁴²

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa Microsoft Excel para el vaciado de los datos de la muestra. En el análisis descriptivo, las variables continuas se expresaron como promedio y su desviación estándar o medianas con sus rangos intercuartílicos de acuerdo con la normalidad de los datos, las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Para la comparación de los grupos las variables continuas se analizaron con t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo a la distribución de los datos y para las variables categóricas Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v.25

ÉTICA

El estudio no violó los principios éticos establecidos, siguiendo las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 sobre los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación y la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud Título 1ero, Capítulo único, artículo 17. Así como a las normas para investigación de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión en el 2013 y Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión de Fortaleza 2013. El protocolo se sometió a autorización de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del mismo Hospital. Los datos obtenidos estarán en resguardo, así como los resultados obtenidos del análisis estarán codificados, de acuerdo con la ley de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados. Esto garantiza la confidencialidad de la información, los resultados se reportan en conjunto, de manera que no será posible identificar individualmente cada uno de los casos.^{43,44}

Finalmente, este trabajo se realizó con la autorización de los Comités de Investigación y Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. El protocolo de investigación con número 45-20 fue aprobado por el Comité de Investigación con registro COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. (Anexo 3, Anexo 4).

Plan de trabajo

El estudio se realizó en el Hospital Central en neonatos que ingresaron entre el 28 de octubre del 2020 al 31 diciembre del 2021 con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa que fueron sometidos a hipotermia terapéutica y manejo aleatorio con eritropoyetina o melatonina.

Se incluyeron las variables ya descritas.

Recursos humanos y materiales

Recursos humanos: todos los investigadores involucrados participaron en la elaboración o revisión del protocolo, así mismo, en la redacción y revisión de la tesis. La Dra. Victoria Lima Rogel fue la gestora en conjunto con el residente de neonatología de la idea y desarrollo conceptual del protocolo.

El cálculo de la muestra, análisis estadístico fue desarrollado y realizado por el Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón.

El tesista recopiló los datos al momento que los pacientes se encontraban hospitalizados, recabó los resultados de la prueba Bayley III y participó en la elaboración de esta tesis.

Capacitación de personal

Capacitación de personal: no requerido

Adiestramiento de personal: no requerido

Financiamiento:

Interno: el estudio no genera costo para el hospital, ya que se efectuarán los estudios de laboratorio y gabinetes indicados a todos los pacientes sometidos a hipotermia.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 recién nacidos, con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, tratados con hipotermia terapéutica, en los meses de octubre del 2020 a diciembre del 2021, nacidos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y que ingresaron a la UCIN. En este periodo de tiempo ingresaron 40 pacientes con diagnóstico de asfixia, únicamente 30 reunieron los criterios de inclusión. La asfixia en la UCIN representa el 12% de los ingresos. Fueron aleatorizados, 15 (51.7%) correspondieron al grupo de eritropoyetina, y 14 (48.3%) al grupo de melatonina (*un paciente se eliminó por efecto adverso: depresión respiratoria, después de 3 dosis de melatonina). El 44.8% fueron del sexo femenino y 55.2% del sexo masculino, con una mediana de 40 (rango: 37.1-41.1) semanas de gestación, con un peso de 2990 g (2380-4440), talla 49.9 ± 2 cm y PC de 34.5 cm (33-39), de los cuales el 48.3% el nacimiento fue por vía cesárea, el líquido amniótico teñido de meconio se presentó en 15 (51.7%) de los pacientes. El 34.5%

presentó evento centinela del cual la pérdida de bienestar fetal representa 27.6%. Requiriendo maniobras de reanimación avanzada como intubación endotraqueal en un 34.5%. En la puntuación del Apgar al minuto, a los 5 minutos de y a los 10 minutos no hubo diferencias significativas en los grupos. La media para toma de muestra de gasometría capilar del talón fue de 32.7 minutos, de las cuales obtuvieron un pH 7.070.10, déficit de base -16.033.91, lactato 9.73.1, el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica grado II fue de 93.1% y grado III 6.9%. Al nacimiento únicamente 10 (34.5%) se intubaron en área tocoquirúrgica. El 93.1% requirió de apoyo ventilatorio a su ingreso (intubación o CPAP nasal), ameritó apoyo aminérgico el 96.6% secundario a bradicardia sinusal y miocardiopatía hipóxico isquémica en 34.5%, 9 pacientes (31%) cursaron con daño renal agudo, el 28.5% presentó hipertensión pulmonar persistente del recién nacido de los cuales el 7.1% recibió manejo con INO. Cuadro 4. Figura 2. Figura 3. Figura 4. Figura 5.

No se encontraron diferencias en edad ni patología materna. Cuadro 5.

Se inició hipotermia terapéutica pasiva en sala de labor o área tocoquirúrgica, de acuerdo a datos gasométrico compatibles con asfixia perinatal se inició hipotermia activa en la neuroUCIN de acuerdo al protocolo, en cuanto al tiempo, temperatura al ingreso y minutos de inicio de hipotermia no se encontró diferencia. Cuadro 6.

En el ultrasonido transfontanelar al ingreso se presentó edema cerebral leve en el 86.2%. Cuadro 7. Figura 6.

Todos los pacientes presentaron crisis convulsivas, llama la atención que en el 93.1% solo se manifestaron en electroencefalograma de amplitud integrada a diferencia del 6.9% que se presentaron clínicas y eléctricas. Cuadro 8 y Figura 7.

Antes de iniciar el manejo con neuroprotector el grupo en el cual se observan trazos iniciales en el electroencefalograma de amplitud integrada con mayor alteración fue el de eritropoyetina, al terminar la hipotermia terapéutica no se observan cambios significativos en ambos grupos antes de retirar la neuro monitorización. Sin embargo, al realizar el electroencefalograma convencional al egreso, se reportaron trazos normales en el grupo de la melatonina en el 71.4% en comparación con eritropoyetina 33.3%, p 0.04. Cuadro 9. Figura 8.

De los fármacos anticomiciales que más se utilizaron para el manejo de las crisis convulsivas fue el fenobarbital oral en 93.1%, seguido del levetiracetam 82.8%. En los pacientes que recibieron eritropoyetina se administraron menor número de anticonvulsivos comparado con el grupo de melatonina, aunque no fue significativo. Cuadro 10.

Al realizar la valoración de Amiel-Tison en ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas, ya que el 72.4% se clasificaron dentro de lo normal y solo el 27.6% resultaron moderadamente anormales. Cuadro 11. Figura 9.

Al realizar el test de neurodesarrollo Bayley III, se encontró que el grupo de melatonina presentó mayor puntaje en el área cognitiva (93.6 ± 9.7 vs 82 ± 16.2), p 0.05, respecto al área motora y de lenguaje no hubo diferencia. Cuadro 12.

En cuanto al costo del tratamiento por 5 días con terapia adyuvante a la hipotermia terapéutica encontramos que la melatonina tiene menor costo (253 ± 28 vs 1982 ± 479), p 0.00, en días de estancia fueron similares. Cuadro 13. Gráfico 1. Figura 10.

Cuadro 4. Características neonatales.

	Total (n=29) *	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
Semanas de gestación † (rango)	40 (1.8) (37.1-41.1)	40 (1.2) (38.1-41.1)	39.1 (2.1) (37.1-40.5)	0.07 *
Sexo (%masculino)	16 (55.2)	8 (53.3)	8 (57.1)	0.83 §
Apgar 1 minuto †; Rango	5 (3) ;(0-8)	5 (4); (0-8)	5 (3); (2-7)	0.47 *
Apgar 5 min	8(1); (4-9)	8 (3); (4-9)	7.5 (1); (5-9)	0.91*
Apgar 10 min	9(0); (6-9)	9(0); (6-9)	9(0); (8-9)	0.53*
Vía de nacimiento: n (%)				0.97§
Parto	13 (44.8)	7(46.7)	6 (42.9)	
Cesárea	14(48.3)	7(46.7)	7 (50)	
Fórceps	2(6.9)	1 (6.7)	1 (7.1)	
Líquido amniótico: n (%)				0.17§
Claro	14(48.3)	5(33.3)	9(64.3)	
Meconial +	6(20.7)	5(33.3)	1(7.1)	
Meconial ++	4(13.8)	3(20)	1(7.1)	
Meconial +++	5(17.2)	2(13.3)	3(21.4)	
Evento centinela n (%).	10 (34.5%)	7(46.7)	3(21.4)	0.24¶
Pérdida del bienestar fetal:				
Desprendimiento de placenta	8(27.6)	7(46.7)	1(7.1)	0.035 ¶
Prolapso de cordón umbilical	1(3.4)	0	1(7.1)	0.48¶
	1(3.4)	0	1(7.1)	0.48¶
Reanimación al nacer: n(%).				0.44§
Pasos iniciales				
Ventilación con bolsa y m.	4(13.8)	3(20)	1(7.1)	
Ventilación con pieza T	1(3.4)	0	1(7.1)	
Intubación	14(48.3)	6(40)	8(57.1)	
	10(34.5)	6(40)	4(28.6)	
Gasometría inicial:				
pH ¥	7.07±0.10	7.06 ±0.10	7.08 ±0.09	0.68 ‡
Déficit de base (mEqL ⁻¹) ¥	16.03±3.91	16.6 ± 4.1	15.8 ± 3.8	0.77 ‡
PCO2 ¥	45.3±13.7	45.3 ± 12.02	44.7 ± 16	0.82 ‡
PO2 †	50(14)	47.5 (13)	50.5 (17)	0.95 *
Bicarbonato ¥	13.3±3.5	13.09 ±3.16	13.57 ±3.86	0.71‡
Lactato ¥	9.7±3.1	9.96 ± 3.4	9.2 ± 2.7	0.77 ‡
Grado de EHI: n (%)				
Moderada	27(93.1)	13 (86.7)	14 (100)	0.48 ¶
Severa	2(6.9)	2 (13.3)	0	
Apoyo ventilatorio: n (%)				1.0 ¶
Si	27(93.1)	14 (93.3)	13 (92.9)	
No	2(6.9)	1 (6.7)	1(7.1)	

Apoyo inotrópico: n(%)				0.48¶
Sí	28(96.6)	15 (100)	13 (92.9)	
No	1(3.4)	0	1 (7.1)	
Peso (g) †	2990 (470)	3066 ± 538	3073 ±335	0.96 ‡
Talla ¥	49,9± 2	50 (2) †	49.2 (3) †	0.60 *
PC†	50 (2.5)	34.5 (1) †	34.7 (1.1) †	0.53 *
Variables hemodinámicas				
Miocardopatía hipóxica-isquémica: n (%).				0.70 ¶
Si	10 (34.5)	6(40)	4(28.6)	
No	19(65.5)	9(60)	10(71.4)	
FEVI ¥	69.7±7.2	67.36±6.6	72.14±7.2	0.079‡
PSAP †	24(17) (14-67)	30(30) (18-67)	23(7) (14-39)	0.085*
TAPSE †	10(2.8) (7.4-12.6)	10.8(3) (7.4-11.7)	9.95(2.6) (7.5-12.6)	0.91*

†Mediana (RIC) Rango intercuilinario, ¥ Media±DE(desviación estándar), * U Mann-Whitney, § Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher, ‡ T-Student, RCIU= R, EG= Edad gestacional, PC=Perímetro cefálico.

Figura 2: Sexo.

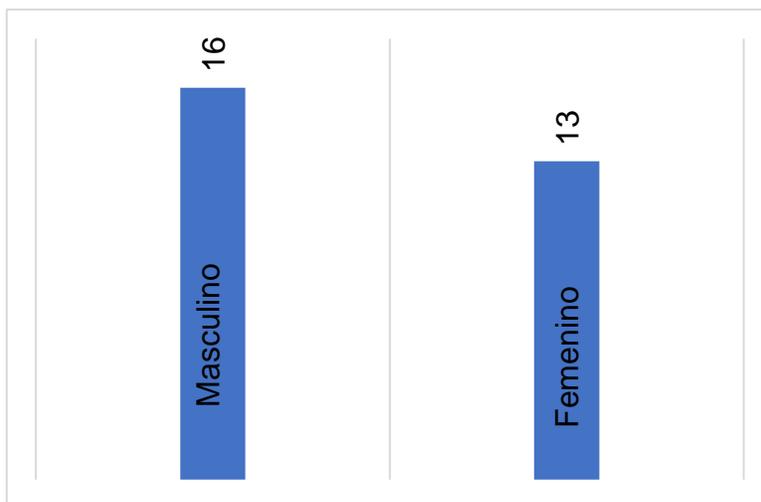


Figura 3: Óxido nítrico inhalado.

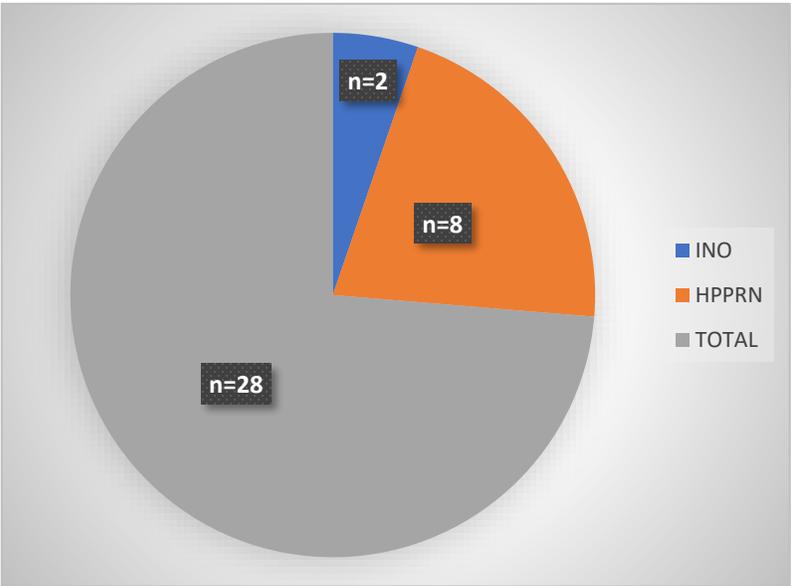


Figura 4: Tiempo toma de primera gasometría.

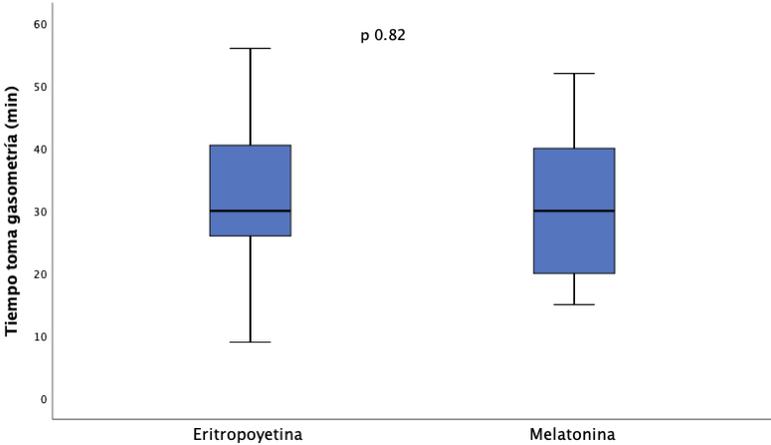
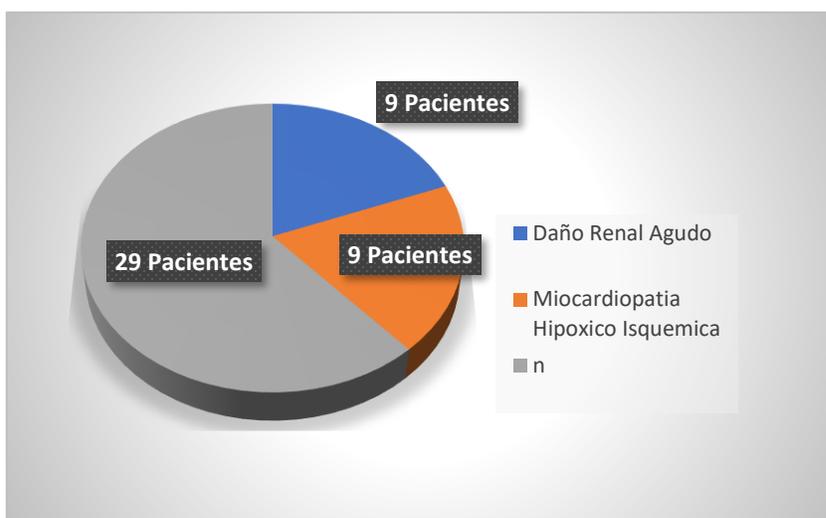


Figura 5. Daño órgano blanco.



Cuadro 5. Características maternas.

	Total (n=29)*	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
Edad materna años † (Rango)	25 (11) (16-40)	25 (15) (18-40)	25 (10) (16-33)	0.56 *
No. de gestación †(rango)	2(2);(1-7)	2(2);(1-7)	2 (2);(1-4)	0.91 *
Infección vías urinarias n (%)	18 (62.1)	8 (53)	10 (71.4)	0.31§
Cervicovaginitis: n (%)	6 (20.7)	2 (13.3)	4 (28.6)	0.39 ¶
Corioamnionitis: n (%)	5 (17.2)	3 (20)	2 (14,3)	1.0 ¶
Obesidad: n (%)	7 (24.1)	5 (33.3)	2 (14.3)	0.39 §
Diabetes gestacional: n(%)	6 (20.7)	5 (33.3)	1 (7.1)	0.16 §
Hipertensión gestacional n (%)	3 (10.3)	1 (6.7)	2 (14.3)	0.59 ¶

Preeclampsia: n (%)	4 (13.89)	4 (26.7)	0 (0)	0.10 ¶¶
Anemia: n(%)	3 (10.3)	1 (6,7)	2 (14.3)	0.59 ¶¶

†Mediana (RIC)E, * U Mann-Whitney, § Chi cuadrada, ¶¶ Prueba exacta de Fisher, ‡ T-Student.

Cuadro 6: Tiempo de inicio de hipotermia.

	Total N=29	Eritropoyetina n=15	Melatonina p=14	p
Minutos de vida al ingreso †	60 (14)	66 (17)	58.5 (13)	0.56*
Temperatura al ingreso †	35.9 (0.9)	35.8 (1.2)	35.9 (0.8)	0.98 *
Minutos al inicio de la hipotermia †	30 (21)	30 (17)	30 (25)	0.98*

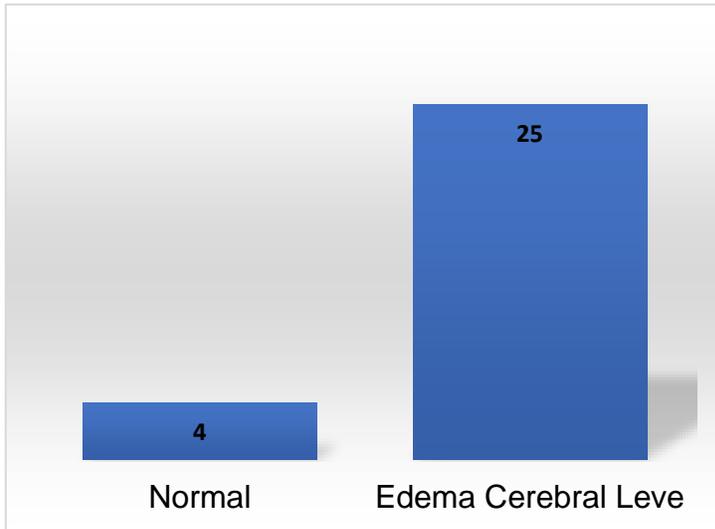
* U Mann-Whitney, ‡ T-student.

Cuadro 7. Ultrasonido transfontanelar al ingreso.

	Total (n=29)	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
Normal	4 (13.8)	1 (6.7)	3 (21.4)	0.33¶¶
Edema leve	25(86.2)	14 (93.3)	11 (78.6)	

¶¶ Prueba exacta de Fisher.

Figura 6: Ultrasonido transfontanelar de ingreso.



Cuadro 8: Convulsiones.

	Total, n= (29)	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
Eléctricas	27(93.1)	13(86.7)	14(100)	0.48¶¶
Ambas	2(6.9)	2(13.3)	0	

¶¶ Prueba exacta de Fisher.

Figura 7: Crisis convulsivas.



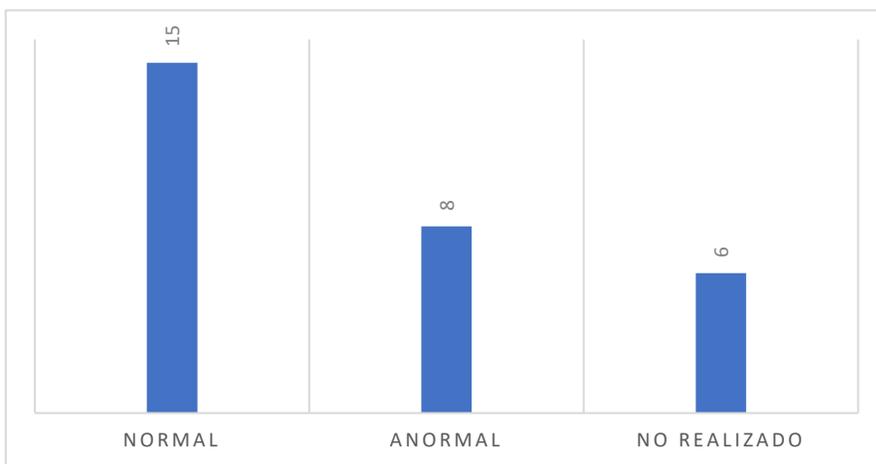
Cuadro 9: Trazo inicial y final electroencefalograma de amplitud integrada y electroencefalograma convencional al egreso.

	Total (n=29)*	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
aEEG inicial n(%)				0.68 ¶
Simétrico	22(75.9)	12(80)	10(71.4)	
Asimétrico	7(24.1)	3(20)	4(28.6)	
Hemisferio izquierdo n(%)				0.06 §
Discontinua sin AE	2(6.9)	1(6.7)	1(7.1)	
Discontinuo con AE	21(72.4)	13(86.7)	8(57.1)	
Brote supresión	5(17.2)	0	5(35.7)	
Estado epiléptico	1(3.4)	1(6.7)	0	
Amplitud n(%)				0.035 ¶
Amplitud normal	22(75.9)	14(93.3)	8(57.1)	
Baja amplitud	7(24.1)	1(6.7)	6(42.9)	
Hemisferio derecho n(%)				0.079 §
Discontinua sin AE	2(6.9)	1(6.7)	1(7.1)	
Discontinuo con AE	20(69)	13(86.7)	7(50)	
Brote supresión	5(17.2)	0	5(35.7)	
Estado epiléptico	2(6.9)	1(6.7)	1(7.1)	
Amplitud n(%)				0.096 §
Amplitud normal	17(58.6)	11(73.3)	6(42.9)	
Baja amplitud	12(41.4)	4(26.7)	8(57.1)	
aEEG final				
aEEG final n(%)				1.0 ¶
Simétrico	28(96.6)	14(93.3)	14(100)	
Asimétrico	1(3.4)	1(6.7)	0	
Hemisferio izquierdo n(%)				0.23 §
Continuo	22(75.9)	13(86.7)	9(64.3)	
Discontinuo sin AE	5(17.2)	2(13.3)	3(21.4)	
Brote supresión	2(6.9)	0	2(14.3)	
Hemisferio derecho n(%)				0.30 §
Continuo	21(72.4)	12(80)	9(64.3)	
Discontinuo sin AE	6(20.7)	3(20)	3(21.4)	
Brote supresión	2(6.9)	0	2(14.3)	

EEGC al egreso n(%)				
Normal	15(51.7)	5(33.3)	10(71.4)	0.04§
Anormal	8(27.6)	7(46.7)	1(7.1)	
No se realizó	6(20.7)	3(20)	3(21.4)	

§ Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher.

Figura 8. EEGc al egreso.



Cuadro 10: Anticomiciales.

	Total (n=29)	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
Fenobarbital n (%)	27(93.1)	15 (100)	12(85.7)	0.22 ¶
Levetiracetam n (%)	24 (82.8)	12(80)	12(85.7)	1.0 ¶
DFH n (%)	4(13.8)	4 (26.7)	0	0.10 ¶
Tiopental n (%)	1 (3.4)	1(6.7)	0	1.0 ¶
Topiramato n (%)	1 (3.4)	1(6.7)	0	1.0 ¶
Pirimidona n (%)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0.48 ¶
Midazolam n (%)	8(27.6)	5 (33.3)	3(21.4)	0.68¶

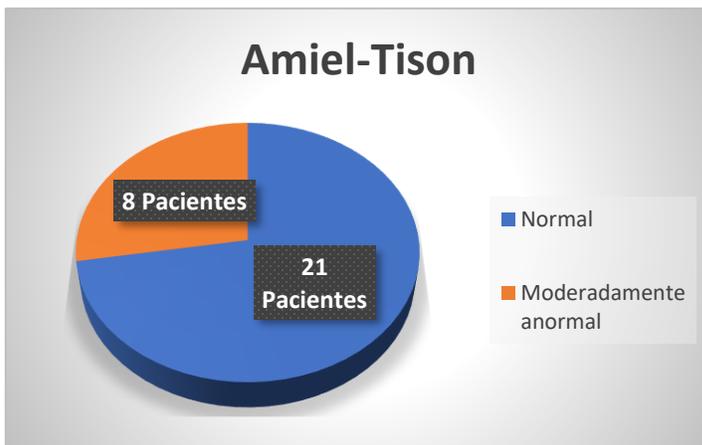
¶ Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 11: Amiel-Tison.

	Total (n=29)*	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
Normal n (%)	21(72.4)	10 (66.7)	11(78.6)	0.68¶¶
Moderadamente anormal n (%)	8(27.6)	5(33.3)	3(21.4)	
Definitivamente anormal n (%)	0	0	0	

¶¶ Prueba exacta de Fisher.

Figura 9. Exploración de Amiel-Tison.



Cuadro 12: Test neurodesarrollo Bayley III.

	Total (n=23)	Eritropoyetina n (12)	Melatonina n (11)	p
Puntuación cognitiva ¥	87.6± 14.4	82 ±16.2	93.6 ±9.7	0.05‡
Puntuación lenguaje ¥	95.1±14.8	91.8±17.9	98.7±10	0.27‡
Puntuación motora ¥	79.4±11.3	76.2 ±17.4	82.9±12.7	0.31‡

Bayley (punto corte 70)				
Puntuación cognitiva n (%)	<70	2(16.7)	0	0.47 ¶
	>70	10(83.3)	11(100)	
Lenguaje n (%)	<70	1(8.3)	0	1.0 ¶
	>70	11(91.7)	11(100)	
Motora	<70	3(25)	1(9.1)	0.59 ¶
	>70	9(75)	10(90.9)	

†Mediana (RIC)(rango), ¶ Media±DE, * U Mann-Whitney, § Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher, ‡ T-Student.

Cuadro 13. Costo tratamiento y dias de estancia.

	Total (n=29)	Eritropoyetina n (15)	Melatonina n (14)	p
Costo de tratamiento ¥	1147±913	1982 ± 347	253 ± 28	0.000 ‡
Dias de hospitalización ¥	20.4 ±8.8	21.7± 9.6	19.1±8.1	0.82 ‡

¥ Media±DE, ‡ T-Student.

Grafico 1: Costo del tratamiento.

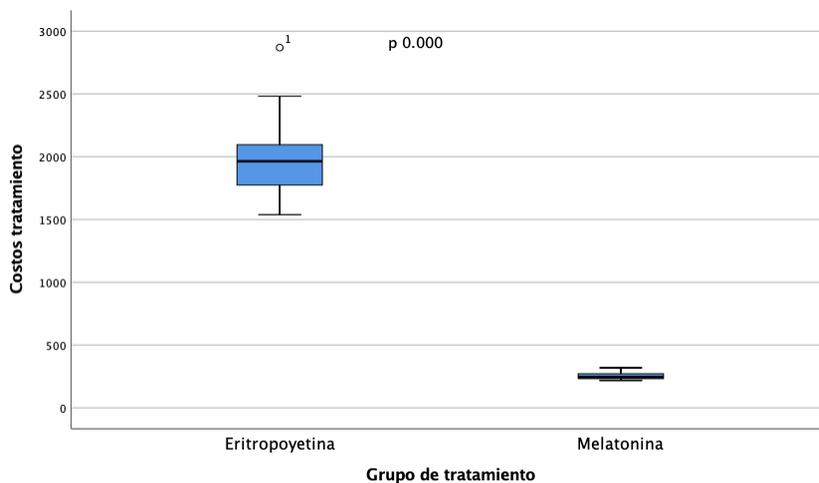
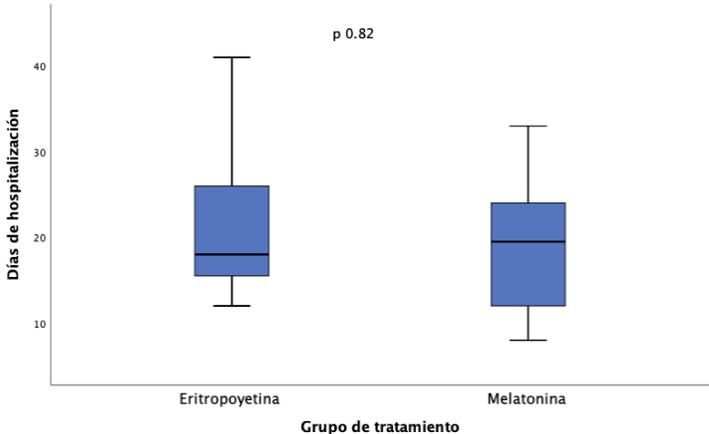


Figura 10. Dias de hospitalización.



DISCUSIÓN

A pesar de que la eritropoyetina tiene efecto neuroprotector como terapia coadyuvante a la hipotermia terapéutica en los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica en este presente estudio, la melatonina presentó mayor eficacia neuroprotectora la cual se observó en los electroencefalogramas convencionales y test de neurodesarrollo de Bayley III.

La melatonina es una indolamina producida a nivel endógeno en la glándula pineal, cruza las membranas biológicas y actúa por diferentes mecanismos. Tiene funciones biológicas en diversos tejidos y órganos. De igual manera es indispensable para el desarrollo neurológico normal además protege al cerebro de lesiones. Su principal efecto neuroprotector se logra por su función antiinflamatoria, antiapoptótico, y antioxidante a través de receptores de membrana celular y nuclear. Su uso en pacientes con EHI moderada a severa más hipotermia terapéutica ha demostrado ventajas como coadyuvante al mejorar la actividad eléctrica cerebral de los recién nacidos en el electroencefalograma convencional y área cognitiva al realizar la prueba de neurodesarrollo de Bayley III. De acuerdo a lo informado en dos estudios, de neonatos tratados con hipotermia más melatonina, en el primero se compararon asfixiados tratados melatonina vía oral e hipotermia vs asfixiados tratados con hipotermia exclusiva, en los resultados se encontró disminución de la actividad epiléptica y mejor desarrollo neurológico.³¹

En el segundo la melatonina se administró por vía parenteral y observaron mejoría en el área cognitiva con la prueba de Bayley III en este grupo.³²

Los estudios iniciales de Zhu y Elmahdy concuerdan con el efecto neuroprotector de la EPO cuando se evaluaron los pacientes a los 18 meses de edad y 6 meses de edad respectivamente.^{24,45}

Otros estudios semejantes al actual como el de Juul y Patkai encontraron una disminución en la alteración del neurodesarrollo y reducción de la mortalidad.^{23,46}

Los resultados de este estudio están de acuerdo con los hallazgos reportados en la literatura, ya que ningún paciente falleció y se recuperó en ambos más rápidamente el EEGa en ambos grupos, sin embargo, en el EEGc al egreso, los neonatos que recibieron hipotermia más melatonina presentaron mejoría, 71.4% vs 33.3%, p 0.04. Además, mejor puntaje en el área cognitiva demostrado con la prueba de Bayley III, 93.6 ±9.7 vs 82 ±16.2, p 0.05.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

No contamos con resonancia magnética que es una herramienta estándar de oro, para valorar el estado agudo cerebral y, por lo tanto, establecer pronóstico a largo plazo.

Sería deseable que se realizara un estudio similar que incluyera la resonancia magnética con espectroscopia.

CONCLUSIONES

La melatonina reduce el costo de tratamiento comparándola con la eritropoyetina, demostró mejoría en el trazo del EEGa al inicio y en el EEGc al egreso.

A largo plazo protección neuronal como observamos en los resultados obtenidos en la evaluación del neurodesarrollo con la escala Bayley III.

.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):896–901.
- 2.- Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM, Colby CE, EL-Nashar SA, Gostout BS, et al. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: A case-controlled study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017;17(1).
- 3.- Lemus-Varela Mde, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones Terapéuticas del VII Consenso Clínico de Siben para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *NeoReviews.* 2016;17:554-567.
- 4.- Levene ML, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Human Development.* 1985;11(1):21–26.
- 5.- Sarnat HB. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Archives of Neurology.* 1976;33(10):696.
- 6.- García-Alix, Martínez Biarge, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico isquémica. Madrid: Asociación Española de Pediatría. 2008
- 7.- Lai M-C, Yang S-N. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2011;2011:1–6.

- 8.- Qin X, Cheng J, Zhong Y, Mahgoub OK, Akter F, Fan Y, et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019;12.
- 9.- Sanders RD, Manning HJ, Robertson NJ, Ma D, Edwards AD, Hagberg H, et al. Preconditioning and Postinsult therapies for perinatal hypoxic–ischemic injury at term. *Anesthesiology*. 2010;113(1):233–49.
- 10.- Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, Lubián-López S. Asistencia en españa del recién nacido con asfixia perinatal Candidato a hipotermia Terapéutica Durante Las primeras seis horas de vida. *Anales de Pediatría*. 2018;89(4):211–21.
- 11.- Alix AG, Allen AA. Hipotermia Terapéutica en el recién nacido a término o casi término con Encefalopatía Hipóxico-isquémica. *Anales de Pediatría Continuada*. 2013;11(4):212–7.
- 12.- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(2):140–9.
- 13.- Shankaran S. Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection. *Clinics in Perinatology*. 2012;39(4):919–29.
- 14.- Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz R, Tyson J, McDonald S, Donovan E, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(15):1574–84.
- 15.- Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health*. 2018;23(4):285–91.

- 16.- Sarafidis K, Soubasi V, Diamanti E, Mitsakis K, Drossou-Agakidou V. Therapeutic hypothermia in asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A single-center experience from its first application in Greece. *Hippokratia*. 2014;18(3):226-30.
- 17.- Oorschot DE, Sizemore RJ, Amer AR. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: History, current status, and future research. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1487.
- 18.- McPherson RJ, Juul SE. Erythropoietin for infants with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010;22(2):139–45.
- 19.- Kling PJ. Iron Nutrition, erythrocytes, and erythropoietin in the NICU: Erythropoietic and neuroprotective effects. *NeoReviews*. 2020;21(2).
- 20.- Sola A, Rogido M, Lee BH, Genetta T, Wen T-C. Erythropoietin after focal cerebral ischemia activates the Janus kinase–signal transducer and activator of transcription signaling pathway and improves brain injury in postnatal day 7 rats. *Pediatric Research*. 2005;57(4):481–7.
- 21.- Garg B, Sharma D, Bansal A. Systematic review seeking erythropoietin role for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: Presently where do we stand. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;31(23):3214–24.

- 22.- Fauchère Jean-Claude, Dame C, Vonthein R, Koller B, Arri S, Wolf M, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *Pediatrics*. 2008;122(2):375–82.
- 23.- Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE. A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: Pharmacokinetics and safety. *Pediatrics*. 2008;122(2):383–91.
- 24.- Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. 2009;124(2):e218-e26.).
- 25.- Xiong T, Qu Y, Mu D, Ferriero D. Erythropoietin for neonatal brain injury: Opportunity and challenge. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011;29(6):583–91.
- 26.- Juul SE, Comstock BA, Heagerty PJ, Mayock DE, Goodman AM, Hauge S, et al. High-dose erythropoietin for asphyxia and encephalopathy (heal): A randomized controlled trial – background, AIMS, and study protocol. *Neonatology*. 2018;113(4):331–8.
- 27.- Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: Safety and pharmacokinetics. *Pediatrics*. 2012;130(4):683–91.
- 28.- Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: A phase II trial. *Pediatrics*. 2016;137(6).

- 29.- Aridas JD, Yawno T, Sutherland AE, Nitsos I, Ditchfield M, Wong FY, et al. Systemic and transdermal melatonin administration prevents neuropathology in response to perinatal asphyxia in newborn lambs. *Journal of Pineal Research*. 2018;64(4).
- 30.- Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2012;136(1):90–105.
- 31.- Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: A randomized controlled pilot study. *Journal of Perinatology*. 2014;35(3):186–91.
- 32.- Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, Fernández-Marín CE, Narbona-López E, Uberos-Fernández J, et al. Hypothermia plus melatonin in asphyctic newborns: A randomized-controlled pilot study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21(7):647–55.
- 33.-Valera IT, Vázquez MDC, González MDR, Jaraba MP, Benítez MVR, de la Cámara Moraño C, et al. Erythropoietin with hypothermia improves outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. 2015;4(4):244.
- 34.- Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Anales de Pediatría*. 2019;91(1).
- 35.- 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. *Archives of Disease in Childhood*. 2018;103(7):654–9.

- 36.- Ahearne CE. Short- and long-term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2016;5(1):67.
- 37.- Amiel-Tison C. Update of the amiel-tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatric Neurology*. 2002;27(3):196–212.
- 38.- Bivoleanu A, Avasiloaiei A, Moscalu M, Stamatina M. The role of follow-up in monitoring the outcomes of prematurity in a cohort of Romanian infants. *Balkan Medical Journal*. 2017;34(1):21–7.
- 39.- Delfino A, Weinberger M, Delucchi G, del Campo S, Bagueño M, Filgueira L, et al. Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal %J *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2010; 81:73-7.
- 40.- Cardoso FG, Formiga CK, Bizinotto T, Tessler RB, Rosa Neto F. Validade Concorrente da Escala Brunet-Lézine com a Escala Bayley para Avaliação do Desenvolvimento de Bebês Pré-Termo Até Dois Anos. *Revista Paulista de Pediatria*. 2017;35(2):144–50.
- 41.- United Nations, Department of economic and social affairs, population division (2020). *World Mortality*. 2019 (ST/ESA/SER.A/437).
- 42.- Browne RH. On the use of a pilot sample for sample size determination. *Statistics in Medicine*. 1995;14(17):1933–40.
- 43.- World Medical Association Declaration of Helsinki. "Ethical principles for medical research involving human subjects." *JAMA*, 2013; 310(20):2191-2194.

44.- López-Pacheco MC, Pimentel-Henández C, Rivas-Mirelles E, Arredondo-García JL. "Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México." *Acta Pediatr Mex*, 2016: 37 (3); 175-182.

45.-Elmahdy H, El-Mashad A-R, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly HJP. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. 2010;125(5):e1135-e42.

46.- Rangarajan V, Juul SEJPN. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. 2014;51(4):481-8.

