



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**BIOMARCADORES EN NEONATOS CON ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO ISQUÉMICA INTERVENIDOS POR HIPOTERMIA
TERAPÉUTICA VERSUS TRATAMIENTO TRADICIONAL
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2019-2020**

PRESENTADO POR
MARIANELLA MILAGROS ORTECHO LÉVANO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

ASESOR
JOEL CHRISTIAN ROQUE HENRIQUEZ

LIMA – PERÚ

2022



CC BY-NC-SA

Reconocimiento – No comercial – Compartir igual

El autor permite transformar (traducir, adaptar o compilar) a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**BIOMARCADORES EN NEONATOS CON ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO ISQUÉMICA INTERVENIDOS POR HIPOTERMIA
TERAPÉUTICA VERSUS TRATAMIENTO TRADICIONAL
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2019-2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

PRESENTADO POR

MARIANELLA MILAGROS ORTECHO LÉVANO

ASESOR

MGTR. JOEL CHRISTIAN ROQUE HENRIQUEZ

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1 Importancia	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	19
3.1 Formulación	19
3.2 Variables y su definición operacional	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 Diseño metodológico	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas de recolección de datos	24
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	27
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	29
FUENTES DE INFORMACIÓN	30
ANEXOS	31
1. Matriz de consistencia	34
2. Instrumento para recolección de datos	37
3. Formato de juicio de expertos	38

CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

En años recientes, la encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) es una de las causas más importantes de discapacidades neurológicas en recién nacidos, pese al empleo de hipotermia terapéutica ⁽¹⁾. En países desarrollados, la incidencia de EHI oscila entre 1 a 8 neonatos por cada 1000 nacidos vivos y en países en vía de desarrollo llega hasta 26 por cada 1000 nacidos vivos ⁽²⁾, a pesar de la aplicación de la hipotermia terapéutica como medida de neuroprotección los resultados no cubren esta problemática.

La Organización Mundial de la Salud nos remite que los recién nacidos productos de partos con asfixia perinatal, están más propensos a presentar infecciones intrahospitalarias, así como también alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas y EHI. Más de un millón de recién nacidos que sobreviven a la EHI, desarrollarán parálisis cerebral y problemas de aprendizaje ⁽³⁾. En América del Sur debido al mayor nivel de pobreza se incrementa la susceptibilidad de las poblaciones en determinadas regiones a la EHI, ya que puede presentarse tanto en la etapa fetal como neonatal y con estrecho vínculo con factores maternos y del recién nacido, entre estos, se destaca el bajo peso al nacer y la prematuridad ⁽⁴⁾.

La EHI constituye una entidad clínico-sindrómica que se caracteriza por presentar una disfunción neurológica aguda de gravedad variable que se presenta posterior a un episodio de asfixia al nacimiento. Esta condición representa una causa mayor de morbilidad neonatal en el recién nacido a término o pretérmino tardío y de discapacidad permanente, que trae consigo un costo socioeconómico elevado a las familias y a la sociedad ^(5,6). La EHI produce afecciones multiorgánicas derivando en lesiones hepáticas, no obstante la elevación de enzimas hepáticas que revelan estos daños no son examinados de forma oportuna debido a que tienen una fase de elevación en los primeros días después del nacimiento y desembocando en resultados inciertos ⁽⁷⁾.

Si bien en estudios internacionales como Douglas⁽¹⁾, describen que los biomarcadores séricos permiten la estratificación de los neonatos con EHI sometido a hipotermia como mecanismo de pronóstico del desarrollo neurológico en neonatos; sin embargo, pese a las mejoras en la atención perinatal aún existe escasez en la precisión de marcadores y etiología de la EHI en los neonatos ⁽⁸⁾.

La repercusión y la trascendencia de los trastornos neurológicos y del neurodesarrollo que se puede presentar a largo plazo van a depender de la magnitud del compromiso neurológico de las EHI. Este porcentaje en las formas leves, medias y graves son 25%, 50% y 25%. Por lo tanto, todos los niños con EHI leve, moderada y grave deben ser monitoreados hasta la edad escolar constituida por los especialistas para no agravar los efectos ^(9,1). Frente a esto, el Comité de Coordinación Internacional de Resucitación (ILCOR) y la American Heart Association (AHA) sugieren a l método de hipotermia como recurso de elección en el tratamiento de los neonatos con EHI moderada a grave. Si bien la hipotermia terapéutica ha sido introducida en países de América, en Perú no existe un protocolo consensuado para hipotermia ⁽¹⁰⁾ .

En el Instituto Nacional Materno Perinatal, profesionales del área neonatal desde el año 2017 han iniciado el uso de hipotermia terapéutica en recién nacidos que presentaron cuadros de asfixia o encefalopatía hipóxica isquémica, esto por la incidencia a nivel nacional entre 1.3 a 26.5 por mil nacidos vivos y en forma conjunta con el Ministerio de Salud, tratan de mermar las secuelas de la EHI y actuar oportunamente en el manejo ⁽¹¹⁾. No obstante, el manejo no se puede realizar en todos los recién nacidos con este problema por las limitaciones propias de la entidad hospitalaria y altos costos.

En el Perú, la EHI se considera como un problema de salud pública al considerarse como principal causas de morbi-mortalidad dentro de la etapa neonatal y teniendo como alternativa terapéutica a la hipotermia

como un método que recién se está implementando en el Perú, pero por el momento no cuenta con estudios que analicen los biomarcadores en neonatos con EHI en nuestra población, por lo que surge el interés de analizar dicha problemática.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la variación que se da dentro de los valores de biomarcadores en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Comparar la alteración que se da en los valores de biomarcadores en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

1.3.2 Objetivos específicos

Comparar la variación de los biomarcadores hepáticos en neonatos con EHI, intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

Comparar la variación de los biomarcadores hemáticos en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

Comparar la variación del tiempo de coagulación en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

Comparar la variación de los biomarcadores del corazón en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

Comparar la variación de los biomarcadores del cerebro en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Importancia

Dentro del cuidado y manejo de los pacientes recién nacidos en los servicios de neonatología, se necesita una cierta experiencia de parte de los profesionales en el área de Neonatología, debido a la complejidad y complicaciones que se dan para el manejo de éstos pacientes, esto obliga a los profesionales a conocer el sustento de las bases teóricas, el sustento científico y el impacto que se da a diario en las complicaciones que se presentan, a fin de evitar resultados negativos dentro del binomio madre-hijo.

Dentro de las complicaciones, la EHI viene a ser una causa importante de lesión y deterioro a nivel neurológico agudo en los recién nacido a término o casi término, por lo que el estudio de estrategias de intervención preventivas y asistenciales como aplicación de tratamientos propios de instituciones sanitarios y la hipotermia terapéutica contribuirán a la reducción de esta condición clínica. Además, el estudio de enzimas y patrones relacionados a EHI es muy limitado y poco abarcado en las entidades hospitalarias, debido al desconocimiento de estas medidas como pronóstico de gravedad de la enfermedad. Cabe resaltar también que en el Instituto Nacional Materno Perinatal no existen estudios sobre biomarcadores en neonatos con EHI, por lo que la presente investigación planteará información actualizada que puede servir para el fundamento de diseño de protocolos y guías para el manejo de la EHI. Ante esto, el presente estudio desea comparar la variación de los biomarcadores con EHI en neonatos intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

Según la revisión de las fuentes bibliográficas referenciadas y la problemática identificada, la investigación se considera factible de realizar

en nuestro entorno, sumado a ellos disponemos de los recursos económicos necesarios para llevar a cabo nuestra investigación.

Así mismo, la investigación es viable de realizarse ya que previamente se hicieron las coordinaciones administrativas para tener acceso a las instalaciones del Instituto Nacional Materno Perinatal, sumado a ello, previo a la ejecución del proyecto, este deberá ser aprobado por la Universidad San Martín de Porres.

Finalmente, los investigadores son responsables de la selección de muestras y recopilación de la información, lo que garantiza una recopilación de datos adecuada.

1.5 Limitaciones

Solo se podrá trabajar con la información existente en los registros médicos correspondientes a los años que abarcará el estudio. Así mismo cabe la posibilidad que haya sesgo de medición en los datos obtenidos de ciertas variables, propios de un estudio de fuente secundaria.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Dani C et al., en 2018, Italia desarrolló un estudio que determina si los niveles de bilirrubina pueden experimentar cambios en los neonatos con EHI. El estudio fue de cohorte retrospectiva realizado en 40 neonatos, de los cuales 20 recibieron hipotermia terapéutica y 20 sin tratamiento. Los autores hallaron que los valores máximos de bilirrubina fueron bajos en el grupo de no hipotermia. La media del valor de bilirrubina fue de 8.4 mg/dL. La disminución del hematocrito al 49% contribuyó a la disminución del riesgo de bilirrubina sérica mayor al 8.4 mg/dL. Además, la hipotermia significativamente disminuyó el riesgo de desarrollar valores de bilirrubina sérica superiores al valor mediano (>8.4 mg/dL). Los autores concluyeron que los valores máximos y medios de bilirrubina sérica fueron más bajos en los neonatos con EHI de moderada a grave que en los lactantes de control ⁽¹²⁾.

Jones R et al., en 2017, en Inglaterra desarrollo un estudio encaminado a determinar la utilidad de los predictores de encefalopatía hipóxica isquémica tras una asfixia perinatal. El estudio fue de cohorte, observacional y retrospectivo, realizado en 79 neonatos que fueron intervenidos con hipotermia terapéutica. Dentro de los predictores bioquímicos alterados asociados a la asfixia perinatal se hallaron a la creatina quinasa, alanina transaminasa, gamma glutamilo transpeptidasa, proteína C reactiva siendo 1163, 65, 219, 86 y 2 respectivamente. Dichos marcadores fueron predictivos para EHI a las seis horas del nacimiento. Los autores concluyeron que las transaminasas, puntuación de Apgar y troponina fueron predictores útiles para EHI ⁽¹³⁾.

Pakvasa M et al., en 2017, en Estados Unidos se desarrolló un estudio dirigido a evaluar la relación entre los parámetros de hemostasia en recién nacidos con EHI y la frecuencia y severidad del sangrado.. El estudio fue de cohorte retrospectiva, realizado en 98 neonatos con EHI severo y moderado. Los autores hallaron que la prevalencia de disfunción hemostática inicial fue del 69%, la presencia de sangrado severo ocurrió en neonatos con un fibrinógeno

<150 mg/dL. El recuento de plaquetas $<100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ mas no la protrombina está asociado a mayor riesgo en neonatos con EHI. Los autores concluyeron que los neonatos con EHI severa y moderada tienen riesgo de sangrado y disfunción hemostática ⁽¹⁴⁾.

Alkholy U et al., en 2017, en Egipto desarrollaron una investigación con el objetivo de evaluar si el nivel de creatinina fosfocinasa y lactato/creatinina en orina funcionan como predictores precoces en neonatos con EHI. El estudio fue de casos y controles en cual se consideraron 25 neonatos con EHI y 20 sanos. Los autores hallaron la CK-BB sérica y la relación L/C urinaria en los lactantes con EHI fueron significativamente más altas. Los niveles de creatinina fosfocinasa de 12.5 U/L fueron sensibles al 100% y específicos en un 84% en la detección de bebés con EHI grave. La relación Lactato/creatinina urinaria de más de 10.5 recolectada dentro de las primeras 6 horas después del nacimiento tuvo una respuesta sensible del 100% y un respuesta específica del 78% para detectar los de bebés con EHI grave. Los autores concluyeron que la creatinina fosfocinasa y relación lactato/creatinina urinaria aumentaron significativamente en las primeras etapas del EHI, por lo que funcionan como predictores útiles ⁽¹⁵⁾.

Mumiraman H et al., en 2017, en Inglaterra desarrollo un estudio destinado a evaluar y describir a los biomarcadores hepáticos y su función en la EHI neonatal para establecer la gravedad. El estudio fue retrospectivo y multicéntrico realizado en 361 neonatos con EHI. Los autores hallaron que del total 223 recibieron hipotermia terapéutica y 138 a temperatura ambiente. La mayoría de los biomarcadores hepáticos y la proteína C reactiva se asociaron significativamente con la gravedad de la EHI ($p < 0,001$). Los neonatos intervenidos con hipotermia terapéutica tuvieron niveles bajos de alanina aminotransferasa (ALT) ($p = 0.025$) y un retraso en alcanzar la concentración pico de PCR ($p < 0.001$). Los autores concluyeron que los biomarcadores hepáticos y el grado de EHI tienen relación significativa ⁽⁷⁾.

Basu S et al., en 2016, En Estados Unidos, realizó un estudio destinado a investigar si otros marcadores están asociados con el perfil glucémico de

disfunción orgánica y respuesta a la hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxica isquémica. El estudio fue multicéntrico, aleatorizado y controlado realizado en 234 neonatos mayores a 36 semanas de gestación. Los autores hallaron que los valores de alanina aminotransferasa ALT, aspartato aminotransferasa AST, protrombina TP y tiempo de tromboplastina TPT estuvieron alterados durante las primeras 12 horas. Los niveles de AST, ALT, TP y PPT fueron 364, 136, 15.6 s y 43 s. Además, los niveles plaquetarios fueron de 175 y hematocrito de 46.9 indicando patrones de alteración en los neonatos. La presencia de hipoglicemia en el perfil glicémico fue asociado a disfunción orgánica. Los autores concluyeron que el perfil glicémico y otros marcadores en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica pueden ayudar a detectar disfunciones orgánicas y tener respuesta a la hipotermia terapéutica ⁽¹⁶⁾.

Saito J et al., en 2016, en Japón desarrollaron una investigación que tuvo por objetivo estudiar los niveles de proteína C reactiva durante la hipotermia terapéutica en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica. El estudio fue prospectivo, realizado en 22 neonatos que recibieron hipotermia terapéutica. Los autores hallaron que, del total, 17 neonatos tuvieron un nivel de proteína C reactiva mayor a 10 mg/dL, con tendencia al aumento en los 4 días posteriores. Además, los niveles de interleuquina 6 tuvieron correlación con los niveles de PCR en el día 4. Los autores concluyeron que el valor máximo de PCR en el día 4 podría reflejar la presencia de encefalopatía hipóxica isquémica ⁽¹⁷⁾.

Chalak L et al., en 2014, en Estados Unidos desarrollaron una investigación que tuvo por objetivo evaluar si los biomarcadores tienen relación en los resultados neurológicos en neonatos con EHI. El estudio fue de cohorte, prospectivo realizado en 27 neonatos con EHI. Los autores hallaron 20 neonatos con EHI moderado a severo y 7 con EHI leve. Las transaminasas como el nivel de AST fueron de 208 U/L y ALT de 59 U/L mostrando alteraciones en la EHI moderado a severo lo que evidencia depresión respiratoria y disfunción orgánica. Los autores concluyeron que la severidad

de lesión hipóxica isquémica puede determinarse porque los biomarcadores están relacionados con la severidad de la EHI ⁽¹⁸⁾.

Rath S et al., en 2014, en Inglaterra desarrollaron una investigación con el objetivo de analizar los niveles de proteína C reactiva en los primeros tres días posterior al nacimiento en neonatos con EHI grado 2 y 3. El estudio fue retrospectivo, observacional realizado en 54 neonatos con el diagnóstico de EHI, de los cuales solo 19 tenían edad gestacional mayor a 35 semanas. Los autores hallaron elevación de la proteína C reactiva en el 68% del total hasta 10 mg/L dentro de las 72 horas pese a que los cultivos arrojaron valores negativos. No se hallaron otros factores de riesgo de infección para encefalopatía hipóxica isquémica. Los autores concluyeron que la proteína C reactiva estuvo elevado en neonatos con EHI ⁽¹⁹⁾.

Chakkarapani E et al., en 2014, desarrolló una investigación para determinar si la hipotermia retrasa la proteína C reactiva, glóbulos rojos y plaquetas en la primera semana de neonatos con encefalopatías en el Reino Unido . El estudio fue cohorte, retrospectivo en 104 neonatos a término. Los autores hallaron que, en el grupo sin hipotermia terapéutica, la demora en la intervención de hipotermia terapéutica produce valores superiores de 10 mg/L. En el grupo de neonatos con tratamiento de hipotermia terapéutica, el PCR mostró reducción en 0.5 y el número de plaquetas por 32.3 L. Los autores concluyeron que la hipotermia terapéutica retrasó la respuesta del PCR y redujo el número de plaquetas ⁽²⁰⁾.

2.2 Bases teóricas

Encefalopatía hipóxica isquémica

Es un síndrome de tipo neurológico en los recién nacidos con edad gestacional mayor a 35 semanas a casusas de la asfixia fetal. Dentro de las características principales incluye complicaciones para la respiración y mantenimiento de la misma, daños a nivel de la conciencia, tono muscular, reflejos primitivos, disminución de Apgar menor ≤ 5 y alteraciones sistémicas ⁽²¹⁾. La deprivación de oxígeno es una de las principales causantes de EHI que puede aparecer por hipoxemia arterial o isquemia ⁽²²⁾.

Fisiopatología

Se presenta como respuesta de la asociación entre la reducción de oxígeno a nivel cerebral y la perfusión del cerebro causando una lesión neurológica. La encefalopatía inicia con una fase aguda ocasionado por muerte neuronal debido al gasto energético y la despolarización hipóxica. Posteriormente, se produce una etapa de reperfusión en donde ocurre recuperación parcial del metabolismo ⁽²³⁾.

Etiología

Causas maternas

Enfermedades cardiovasculares

Enfermedades respiratorias

Anemia

Obesidad

Diabetes mellitus

Causas fetales

Placenta previa

Compresión umbilical

Ruptura uterina

Prematuridad

Malformaciones congénitas

Macrosomía

Causas materno fetales

Hemorragia

Retraso del crecimiento intrauterino

Circulares de cordón ⁽²⁴⁾.

Factores de riesgo

Dentro de los factores maternos se pueden encontrar a la edad materna mayor de 35 años, primigesta nulípara, anemia, enfermedad tiroidea, fiebre, tratamiento para la fertilidad e historia familiar de crisis o enfermedad

neurológica. La presencia de un evento centinela como ruptura del segmento uterino, desprendimiento de la placenta (extenso), prolapso del cordón umbilical, émbolo del líquido amniótico, colapso a nivel cardiovascular materno, pérdida masiva de sangre fetal por vasa previa o hemorragia feto-materna pueden coadyuvar a eventos de encefalopatía hipóxica isquémica⁽²⁵⁾.

Cuadro clínico

Determinar el grado de encefalopatía nos permite orientar el tratamiento y su pronóstico. La gravedad de éstas disfunciones tempranas se divide en tres etapas clínicas de encefalopatía según Sarnat:

Tabla1. Criterios de Sarnat para encefalopatía

Criterios de Sarnat	Grado I	Grado II	Grado III
Nivel de conciencia	Estado Hiperalerta	Letárgico	Estupor, coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía axial y/o apendicular	Flacidez
Reflejos	Generalmente Aumentados	Disminuidos	Ausentes
Moro	Hiperreactivo	Débil o incompleto	Ausentes
Succión	Débil	Débil o ausente	Ausentes
Convulsiones	Raras	Frecuentes	Infrecuente
EEG	Normal	Anormal	Anormales
Duración	24 horas	Entre 2-14 días	Puede ser horas o semanas

Fuente: Directrices para la práctica del cuidado del recién nacido de 2007⁽²⁶⁾.

Los esquemas en el periodo neonatal que valoran la gravedad toman como referencia al nivel de conciencia, alteración del tono muscular y presencia de

convulsiones clínicas y al tener mayor alteración en el nivel de conciencia, la encefalopatía será más grave ⁽²⁷⁾.

EHI leve: Neonatos sin riesgo, se pueden presentar problemas motores, de memoria y comportamiento.

EHI moderada: El peligro de muerte neonatal abarca al 10%.

EHI severa: Mortalidad neonatal entre el 50 a 75%, con aparición de repercusiones neurológicas como convulsiones y retraso mental ⁽²⁷⁾.

Tabla 2. Clasificación de la encefalopatía hipóxica isquémica

Severidad		Manifestaciones clínicas	
		Menor a 3 días	Mayor a 3 días
Leves	Tiene capacidad para despertar	Normal	
	Tono muscular	Presenta Hipotonía global, mayor distribución proximal superior	
	Respuestas motoras	Normales o ligeramente disminuidos	
	Reactividad	Normal o hiperexcitabilidad: ROT aumentados, tremor	
Moderadas	Capacidad para despertar	Letargia o estupor moderado	Se presenta Convulsiones aisladas o repetidas
	Tono muscular	Hipotonía global, o con mayor distribución a nivel proximal superior	
	Respuesta motora	Reducidas, calidad dentro de lo normal	
	Reactividad	Reflejos osteotendinosos disminuidos, reflejos primitivos débiles	
Severas	Capacidad para despertar	Coma o estupor severo	Signos de disfunción a nivel del
	Tono muscular	Hipotonía global Ausentes o estereotipadas.	
	A nivel de respuestas motoras	Convulsiones o estado epiléptico	

	Reactividad	Los reflejos primitivos están ausentes	tronco cerebral
--	-------------	--	-----------------

Fuente: Boletín de Pediatría.2015 ⁽²⁷⁾.

Criterios de diagnóstico

De acuerdo a la American Academy of Pediatrics y el American College of Obstetricians and Gynecologists nos presenta parámetros siguientes: ⁽²⁶⁾:

- Acidemia metabólica o mixta profunda (pH<7) sacado de muestra de sangre a nivel arterial proveniente del cordón umbilical que se realiza dentro de la primera hora de vida.
- Un puntaje de Apgar de 0 a 3 determinado a los 5 minutos de vida.
- Lesiones neurológicas clínicas neonatales como convulsiones, hipotonía, coma o EHI.
- Evidencias de insuficiencia multiorgánica neonatal inmediataEn.

Parámetros para mal pronóstico

Dentro de las herramientas para predecir el mal pronóstico de EHI, se encuentra la monitorización especialmente durante las primeras horas de vida ⁽²⁷⁾.

Tabla 3. Pronóstico para encefalopatía hipóxica isquémica

Parámetros	Pronóstico Malo
Las características que realiza el trazado de base	Presenta patrones gravemente alterados <ul style="list-style-type: none"> • Un plano (isoeléctrico) • Continuo de bajo voltaje • Brote-Supresión
Un perfil temporal de cambios	Hay persistencia de patrones alterados gravemente (fila superior) <ul style="list-style-type: none"> • En normotermia: durante 24 horas • En hipotermia: durante 48 horas
Actividades epilépticas	Presenta actividad epilépticas repetidas o estados epilépticos que están asociados a alteración importante del que se ve en el trazado de base

Ciclos de sueño-despertar	Ciclos de sueño-vigilia o inicio retrasado <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura corporal normal. Retrasa el inicio del ciclo de vigilia - sueño en 36 horas o más • Hipotermia o baja temperatura . Retraso > 48 horas en la aparición de ciclos de vigilia-sueño
---------------------------	--

Fuente: Boletín de Pediatría.2015 (27).

Biomarcadores de EHI

Los biomarcadores sirven como predictores que funcionan como pruebas bioquímicas que se realizan para identificar el estado del neonato mediante enzimas a nivel hepático, hemático, cardiovascular, cerebral y con factores de coagulación (7,18). Para cada biomarcador para sospechas de encefalopatía hipóxica isquémica, se toma en cuenta a la concentración plasmática máxima cada día durante la primera semana, el día postnatal de ocurrencia de su concentración máxima, y la proporción de lactantes que tienen al menos un valor anormal elevado dentro de la primera semana (7).

Hepáticos: dentro de ellos se encuentra alanina aminotransferasa (TGP), aspartato aminotransferasa (TGO), gamma glutamilo transpeptidasa (GGT), bilirrubina sérica y proteína C reactiva (PCR).
 Transaminasas: se encuentra con predominancia en el parénquima hepática y con valores, en estudios como Thorsen et al⁽²⁸⁾, los neonatos tuvieron valores anormales de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. En caso del TGP los valores mayores de 50 U/L y TGO mayores a 140 U/L indican daño hepático (7).

PCR: en el estudio de Rath y cols los valores mayores a 10 mg/L han revelado valores anormales en recién nacidos con EHI (19).

GGT: valores por encima de 263 U/L son indicadores para EHI (7).

Bilirrubina sérica: valores superiores a 8.4 mg/L son biomarcadores para EHI (12).

Hemáticos

Hematocrito: valores mayores a 55% son indicadores para EHI. (29)

Plaquetas: el recuento plaquetario entre 150 a 450 mm³ indican valores normales en una condición neonatal óptima⁽³⁰⁾.

Tiempo de coagulación

Protrombina: tiempo de protrombina mayor a 14.4 segundos es un biomarcador de EHI⁽³¹⁾.

Fibrinógeno: los niveles críticos de 0.5 a 1 g/L son valores de alteración en la coagulación sanguínea⁽³¹⁾.

Cardiaco

Creatinina fosfocinasa: valores mayores a 195 U/L han mostrado marcadores para EHI⁽³²⁾.

Cerebral

Creatinincinasa específica del cerebro: la concentración de esta enzima intracelular con valores mayores a 22 mg/dL indica EHI⁽²²⁾.

Medidas convencionales

La prioridad incluye reanimación oportuna del neonato por lo que se toma en cuenta⁽²⁶⁾:

- Coordinar la atención de neonatos en riesgo de asfixia con especialistas capacitados en reanimación de neonatos.
- Preparar el ambiente con una temperatura > 26° C (axilar).
- Preparación de materiales y equipo de reanimación.
- Brindar oxigenoterapia condicional entre 88 a 95% de saturación
- Canalice una vía periférica y el cordón umbilical y administre infusiones con dextrosa a velocidad de infusión de glucosa adecuada.
- En el primer día de nacido en pacientes a término, limitar la infusión de líquidos a 60 ml/kg, considerar la administración sin electrolitos y determinar según balance hídrico. Considerar una diuresis en 1 a 5

ml/Kg/h, con una orina cuya densidad sea en 1010 y el rango de 1002 a 1020.

- Administrar electrolitos y calorías de acuerdo a las necesidades metabólicas del neonato.

Hipotermia terapéutica

Ésta se considera una intervención segura y eficaz para la reducir la mortalidad y las secuelas del neurodesarrollo como parálisis cerebral en aquellos pacientes con EHI moderadas y graves; de esta manera se mejora el pronóstico de aquellos recién nacidos a término ⁽³³⁾. La hipotermia terapéutica se debe iniciar en las primeras 6 horas de vida y con mantenimiento de temperatura corporal entre 33 - 34.0°C durante 72 horas y realizar un calentamiento lento y continuo, de $\leq 0.5^{\circ}\text{C}$ por hora, esto reduce la mortalidad y las tasas de discapacitaciones grave y parálisis a nivel cerebral a los 18-24 meses aumentando la función neurológica normal a esta edad de vida. ⁽³⁴⁾.

Mecanismos

El mecanismo de acción de la hipotermia terapéutica está la reducir el Metabolismo a nivel cerebral (reduce el 5% por cada grado centígrado de disminución en la temperatura a nivel cerebral)⁽³⁵⁾.

- Reduce gradualmente la depleción de ATP. Por cada grado de reducción
- Reduce el acumulo de aminoácidos excitotóxicos.
- Reduce la producción de óxido nítrico y disminuye la síntesis explosiva de respuesta inflamatoria.
- Reduce la actividad microglial.
- Reduce la extensión de lesión cerebral.
- Atenúa la falla de energía secundaria.
- Inhibe la actividad de los radicales libres.
- Suprime la actividad de los radicales libres.
- Inhibe el programa de muerte celular o apoptosis ⁽³⁵⁾.

La hipotermia activa se realiza con equipos especiales de servo control, que mantienen la temperatura central estable durante el periodo de enfriamiento, se realiza de dos formas⁽³⁴⁾:

- Enfriamiento selectivo de la cabeza: donde hay un menor efecto sistémico de la hipotermia, produce una mayor gradiente transcerebral de la temperatura, se ha demostrado mediante Resonancia Magnética que existen lesiones a nivel de los núcleos grises centrales, presentando un daño a nivel cortical aislado.
- Enfriamiento corporal total: se presenta un enfriamiento corporal total a través de la manta hipotérmica produciendo mayores beneficios al paciente.

Criterios empleados para iniciar la hipotermia terapéutica

Criterios generales

Para ser considerado candidato para la terapia de enfriamiento, el recién nacido debe cumplir con los siguientes criterios ⁽³⁵⁾:

- Tener una edad de gestación mayor o igual a 35 semanas
- Edad de una vida menor de 6 horas, que no haya iniciado ningún tipo de control de temperatura central.
- Peso al nacer mayor o igual a 2000 gramos
- Consentimiento informado de los padres

Criterios específicos

Debe presentar 2 o más de los siguientes criterios ⁽³⁵⁾:

- Antecedente de evento perinatal agudo (evento centinela): Existencia de una alteración neurológica aguda debida al suministro inadecuado del oxígeno en el trabajo de parto o durante el mismo parto. Presencia de patrones alterados inquietantes de frecuencia cardíaca fetal u otros eventos, como desprendimiento de la placenta, prolapso de cordón umbilical, ruptura de la placenta, hemorragia neonatal o materna aguda - severa y shock materno.
- Puntaje de Apgar que sea menor o igual a 3 en los primeros 5 minutos de vida.
- Si requiere ventilación asistida por más de 10 minutos. Necesidad de

reanimación cardiopulmonar avanzada.

- La gasometría de cordón umbilical en la primera hora de vida pos parto que tenga un pH menor o igual a 7.0 y/o exceso base menor o igual a 10.
- Evidencia de una encefalopatía de moderada a grave que se defina como convulsiones clínicas propiamente dicha.

2.3 Definición de términos básicos

Hipotermia terapéutica: Consiste en reducir la temperatura corporal inferior a los 35°C pero sin llegar a los 32°C, esta aplicación de fríe brinda reducción de la demanda de oxígeno, frecuencia cardíaca y ofrece protección a los órganos⁽³⁶⁾.

Encefalopatía hipóxica isquémica: Síndrome clínico que se caracteriza por una depresión a nivel cardiorrespiratorio, secundaria a una hipoxemia y /o isquemia de tejido a nivel fetal⁽²⁶⁾.

Biomarcadores: Enzimas empleados para la predicción de consecuencias neurológicas y detección temprana de patologías con secuelas a largo plazo⁽³⁷⁾.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación

General

Existe menor variación a nivel de los valores de biomarcadores en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica. Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

Específicas

Existe menor variación de biomarcadores hepáticos en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica. Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

- Existe menor variación de biomarcadores hemáticos en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica. Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.
- Existe menor variación del tiempo de coagulación en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica. Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.
- Existe menor variación de biomarcadores del corazón en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica. Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.
- Existe menor variación de biomarcadores del cerebro en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica. Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

3.2 Variable y su definición operacional

Tabla 4. Operacionalización de variable

Variable	Concepto de variables	Tipos de variable	Escalas de medición	Categorías y sus valores	Instrumento /Fuente de información
Independientes					
Tipo de tratamiento	Se refiere al tipo de tratamiento que reciben los neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica	Cualitativa	Nominal	Hipotermia terapéutica Tratamiento tradicional	Ficha de recolección de datos
Sexo	Es una condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino/Masculino	Fichas de recolección de los datos
Tiempo de vida	Tiempo que ocurre desde el nacimiento	Cuantitativa	Nominal	Horas de vida	Ficha de recolección de datos
Dependientes: Biomarcadores hepáticos					
Alanina transaminasa (TGP)	Enzima producido únicamente por el hígado encontrado en diversos tejidos	Cuantitativa	De razón	U/L	Ficha de recolección de datos
Aspartato transaminasa (TGO)	Enzima hepática producido por diversos tejidos y encontrado mayormente en el hígado	Cuantitativa	De razón	U/L	Ficha de recolección de datos
Proteína C reactiva (PCR)	Cadena de la polimerasa, utilizado para identificar gérmenes microscópicos que causan patologías	Cuantitativa	De razón	mg/L	Ficha de recolección de datos
Gamma glutamil transferasa (GGT)	Enzima que se encuentra en la superficie externa y en el suero de diversos órganos y es considerado como un marcador de enfermedades hepáticas	Cuantitativa	De razón	U/L	Ficha de recolección de datos

Bilirrubina sérica	Sustancia amarillenta que se forma de la descomposición normal de los glóbulos rojos	Cuantitativa	De razón	mg/dL	Ficha de recolección de datos
Dependientes: Biomarcadores hemáticos					
Hematocrito	Mide la cantidad de sangre compuesta por glóbulos rojos que contienen a la hemoglobina	Cuantitativa	De razón	%	Ficha de recolección de datos
Plaquetas	También llamados trombocitos, considerados como fragmentos citoplasmáticos pequeños	Cuantitativa	De razón	mm ³	Fichas de recolección de datos
Dependientes: Biomarcadores tiempo de coagulación					
Tiempo de protrombina (TP)	Es el tiempo que mide en formarse un coagulo en una muestra de sangre	Cuantitativa	De razón	Segundos	Ficha de recolección de datos
Tiempo de tromboplastina parcial (TPT)	Mide el tiempo que tarda la sangre en coagularse	Cuantitativa	De razón	Segundos	Ficha de recolección de datos
Fibrinógeno	Proteína que favorece en la formación de coágulos en la sangre	Cuantitativa	De razón	g/L	Ficha de recolección de datos
Dependientes: Biomarcador corazón					
Creatinina fosfocinasa (CPK)	Enzima citoplasmática que mayormente se encuentra en el tejido muscular cardiaco	Cuantitativa	De razón	U/L	Fichas de recolección de datos
Dependientes: Biomarcador cerebro					
Creatinincinasa específica del cerebro (CK-BB)	Dímero de las subunidades cerebrales.	Cuantitativa	De razón	mg/dL	Ficha de recolección de datos

Elaboración propia.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El enfoque viene hacer cuantitativo. Se realizaran la mediciones variables en el estudio utilizando métodos estadísticos, para de ésta manera probar las hipótesis formuladas ⁽³⁹⁾.

El tipo y diseño se presentaran según los siguientes criterios:

Según intervención del investigador: Observacional. Se debe a que el autor se enfocará en el comportamiento de las variables a estudiar por lo tanto no intervendrá en la manipulación de dichas variables y cambiar los resultados, puesto que la elección de la terapia a emplear ya sea tradicional o por hipotermia será a criterio del médico responsable de la atención del neonato según protocolo de atención.

Según el alcance: Analítico. Debido a que la investigadora pretende comprobar una relación entre las variables de estudio (biomarcadores y tipo de terapia).

Según número de mediciones de la o las variables en estudio: Longitudinal. Ya que los sujetos que participaran en el estudio serán estudiados en dos momentos, antes y después del tratamiento (hipotermia terapéutica o tratamiento convencional (oxigenoterapia) ⁽³⁸⁾.

Según el momento que se da en la recolección de datos: Retrospectivo (cohorte histórica). Ya que un grupo de neonatos con EHI fueron seguidos en un tiempo en el pasado, para valorar la variación de los biomarcadores.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Neonatos que presentan EHI evaluados en el Instituto Nacional Materno Perinatal.

Población de estudio

4800 neonatos con EHI asistidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020. De acuerdo a las estadísticas del Instituto Nacional Materno Perinatal, cada semana se atienden 50 neonatos con EHI. Para el periodo de estudio de dos años esta cantidad ascendería a 4800.

Tamaño de la muestra

De acuerdo al Instituto Nacional Materno Perinatal, el 2% de los neonatos atendidos por EHI reciben hipotermia terapéutica y el 98% tratamiento tradicional. En ese sentido, se

sabe que en el periodo de estudio se tendrán 96 neonatos atendidos con hipotermia terapéutica y 4704 atendidos con tratamiento tradicional. Se incluirán los 96 casos que reciben hipotermia terapéutica y se extraerá una muestra de 96 neonatos que reciben tratamiento tradicional para tener una relación 1 a 1 entre los grupos. Finalmente, la muestra estará conformada por: 192 neonatos con EHI atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.

Muestreo o selección de la muestra

Al incluirse todos los casos posibles del primer grupo, de neonatos con hipotermia terapéutica, se realizará muestreo tipo censal.

Al extraerse una muestra del segundo grupo, de neonatos con tratamiento tradicional, se realizará muestreo probabilístico, mediante el muestreo sistemático. Para ello, primero se calcula el intervalo de salto $k=N/n=4704/96=49$; en ese sentido, se incluirá al primer neonato ($i=1$) de este grupo atendido en el periodo establecido, luego al neonato 50 ($i+k=1+49=50$), luego al 99 ($i+2*k=1+2*49=99$), y así sucesivamente hasta completar el tamaño de muestra propuesto.

Cabe señalar que en ambos grupos se incorporan a los neonatos que tengan criterios de inclusión respectivos.

Criterio de selección

Criterio de inclusión

Grupo 1

- Neonatos cuyo sea de sexo femenino y masculino.
- Neonatos con EHI moderado y severo.
- Neonatos > 36 semanas de edad gestacional.
- Neonatos con APGAR < 5 a los 10 minutos de vida.
- Neonatos intervenidos por hipotermia terapéutica.

Grupo 2

- Neonatos de sexo femenino y masculino.
- Neonatos con EHI moderado y severo.

- Neonatos > 36 semanas de edad gestacional.
- Neonatos con APGAR < 5 a los 10 minutos de vida.
- Neonatos intervenidos por tratamiento tradicional.

Criterios de exclusión

- Neonatos con malformaciones congénitas sobreañadidas.
- Neonatos sin resultados de todos los biomarcadores a estudiar.

4.3 Técnica de recolección de dato

Técnica

Técnica de recolección de datos será la observación y las revisiones de los reportes de los análisis de laboratorio.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento utilizado es una tabla de recolección, elaborada por el investigador, cuya base está en los objetivos establecidos y la operacionalización de las variables.

Esta herramienta se divide en las siguientes secciones:

1. Datos epidemiológicos neonatales: En los que se determinará el sexo y la edad del recién nacido.
2. Datos clínicos del neonato: En los que se especificará la existencia o ausencia de morbilidades asociadas y el grado de EHI.
3. Tipo de tratamiento: Se colocará si el tratamiento brindado fue el tradicional (oxigenoterapia/ventilación asistida) o la hipotermia terapéutica. La decisión de la terapia no será realizada por la investigadora sino por el médico responsable de la atención del neonato.

Para el procedimiento de la hipotermia terapéutica se debe de considerar 4 pasos importantes:

- a. Pre-enfriamiento, este consiste en primero obtener el consentimiento informado de los padres del neonato, luego colocar el equipo a utilizar en espera, llenar el tanque de agua estéril de 6 litros, colocar la manta ThermoWrap, el sensor de temperatura de piel, el sensor de temperatura central, verificar registros de temperatura, a su vez monitorear y registrar las

funciones vitales cada hora, evaluar el estado neurológico del neonato con la escala de Thompson, controlar las crisis epilépticas, estabilizar la hemodinámica del neonato y evaluar todos los exámenes de laboratorio solicitados anteriormente (biomarcadores mencionados posteriormente).

- b. Enfriamiento, colocar el equipo en enfriamiento, la temperatura debe de disminuir a 33.5°C y colocar el equipo en espera si se necesita manipular al neonato, luego monitorizar y registrar las funciones vitales cada hora, evaluar el estado neurológico según la escala de Thompson, controlar las crisis epilépticas, sedar al paciente si es necesario, observarla bradicardia o plaquetopenia, y evaluar el nivel de gases en sangre, glucosa y electrolitos.
 - c. Post enfriamiento: colocar el equipo en recalentamiento, la temperatura se incrementa en 0.5°C por cada hora, monitorear y registrar las funciones vitales del neonato cada hora, evaluar el estado neurológico con la escala de Thompson.
 - d. Final del procedimiento: colocar el equipo en vaciado y descartar las mantas y los sensores.
4. Valores de biomarcadores: donde se utilizarán y estudiarán los valores pre y pos intervención, los cuales han sido divididos de la siguiente manera:

Tabla 5. Valores de los biomarcadores

BIOMARCADORES		VALORES NORMALES
Hepáticos	TGP *	< 50 U/L
	TGO *	< 140 U/L
	PCR *	< 10 mg/L
	GGT *	<263 U/L
	Bilirrubina sérica +	< 8.4 mg/L
Hemáticos	Hematocrito **	55%
	Plaquetas ++	150 a 450 mm ³
Tiempo de coagulación	TP *	< 14.4 seg.
	TPT *	< 51.2 seg.
	Fibrinógeno ***	1.5 a 4.5 g/l
Corazón	CPK +++	< 195 U/L
Cerebro	CK-BB ****	< 22 mg/dL

Fuente: (*) Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. 2017 (7).
(+) Changes in bilirubin in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. 2018 (12).
(**) Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. 2018 (29).
(++) Interpretación del hemograma pediátrico. 2004 (30).
(***) Fibrinógeno humano. 2015 (31).
(+++) Prevalencia de alteraciones de la creatinina-fosfoquinasa (CPK) sérica en pacientes que toman estatinas. 2010 (32).
(****) Evaluación de las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en enfermedad vascular cerebral isquémica. 2015 (40).

Validez y confiabilidad

Dado que la herramienta de recolección de datos será un formulario de recogida en el que recogerán datos objetivos (datos exactos) más no datos subjetivos como pensamientos, conocimientos u opiniones, no será necesario evaluar la validez confiabilidad del instrumento. No obstante, para efectos del estudio, la validez de contenido solo será valorada por la valoración de 5 expertos (Anexo 3). Dichos jueces calificarán el instrumento en torno a una serie de criterios y se evaluará la concordancia de sus respuestas mediante la prueba Binomial. Se tendrá en cuenta un nivel de significancia del 5%.

4.4 Procesamientos y análisis de los datos

Para el procesar ésta información se desarrollará una base de datos en el programa estadístico SPSS v. 23, después del control de calidad de datos. Ésta estructura de la base de datos dependerá de la actividad de las variables de investigación.

Análisis univariado

Para realizar el análisis univariado de las variables cualitativas, se hará las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes); mientras que las variables cuantitativas se utilizarán las medidas de tendencia central y de dispersión. La normalidad de distribución de los valores de las variables cuantitativas se evaluará mediante la prueba estadística Shapiri-Wilk.

Análisis bivariado

Para comparar la variación de biomarcadores en neonatos con EHI intervenidos por hipotermia terapéutica vs tratamiento tradicional se utilizará la prueba t de Student para muestras independientes (si los datos presentan distribución normal) o la prueba de U. de

Mann-Withney (si los datos NO presentan distribución normal). Se tomará en consideración un nivel de significación del 5%, donde se considerará significativo un $p < 0.05$.

Se construirán gráficos y tablas estadísticas, se diseñarán en un programa de base estadístico Microsoft Excel 2013, y se utilizarán algunas de las herramientas gráficas: como diagrama de barras y/o diagrama circular.

4.5 Aspectos éticos

La aprobación del estudio será requerida a través del Comité de Ética e Investigación que pertenece a la Facultad de Medicina Humana de la Sección de Posgrado de la Universidad de San Martín de Porres y de la Dirección del Instituto Nacional Materno Perinatal.

Los procedimientos terapéuticos que se estudiarán ya se vienen realizando desde años anteriores en el Instituto Nacional Materno Perinatal para el manejo de EHI debido a que se ha demostrado su seguridad de la terapia.

No se solicitará consentimiento informado a los padres y/o apoderado del neonato para ser parte de la investigación puesto que la función de la investigadora será de registrar los datos de los exámenes de biomarcadores del paciente durante la estancia hospitalaria más no realizará alguna intervención para modificar el manejo del neonato. Sin embargo, hay un consentimiento que se le solicita a los padres para la aplicación de hipotermia como terapia, el cual es parte del protocolo de atención.

En el estudio se tomará en cuenta la confidencialidad de los datos personales de identificación de los neonatos. Para esto, el profesional evitará registrar la identificación de los recién nacidos en la herramienta (anexos), sino que se le asignará un código de identificación a cada recién nacido.

Todos los documentos y registros revisados de los neonatos serán empleados solo para fines de la presente investigación.

La investigadora declara no modificar los datos recolectados ya sea para favorecer o perjudicar los resultados hacia cualquiera de las terapias estudiadas, sino que se presentará tal cual ocurrió en la ejecución de la investigación.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2018			2019												2021												2022	
	OCT	NOV	DIC	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F
Revisiones bibliográficas	X																												
Elaboración del proyecto	X	X																											
Revisión del proyecto		X																											
Presentación ante las autoridades																													
Revisión de instrumentos		X																											
Reproducción del instrumento			X																										
Preparación del material de trabajo				X																									
Selección de las muestras				X																									
Recolección de los datos				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Control de calidad de los datos																													X
Tabulación de los datos																													X
La Codificación y preparación de datos para análisis																													X
Análisis e interpretación																													X
Redacción informe final																													X
Impresión del informe final																													X

PRESUPUESTO

BIENES				
Nº	Especificaciones	Cantidades	Costo por unidad (S/.)	Costo del total (S/.)
1	Hojas tamaño bond A4	2000	0.05	100
2	Lapiceros	40	1.0	40
3	USB	2	35	70
4	Folders	4	7	28
5	Tableros	2	20	40
SUB- TOTAL (1)				278
SERVICIOS				
Nº	Especificaciones	Cantidades	Costo por unidad (S/.)	Costo del total (S/.)
1	Copia	600	0.1	60
2	Anillados	12	25	300
3	Equipo de cómputo Modulos	1	800	800
4	Otros gastos		700	700
SUB- TOTAL (2)				1860
			(1)	278
			(2)	1860
				S/. 2138
BIENES (1) + SERVICIOS (2) = TOTAL				
	S/. 278	S/.1860	S/2138.00	

Esta investigación será autofinanciada, es decir, todos los costos serán derivados de la elaboración y aplicación del informe final y serán asumidos por el investigador, el cual asciende a 2138.00 soles.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Douglas M, Weiss M. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(4): 397-403.
2. Kurinczuk J, White M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010; 86(6): 329-338.
3. Edwards A, Brocklehurst P, Gunn A, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ Clinical Research.* 2010; 340: 1-7.
4. Del Riesgo L, Salamanca A, Bermúdez P, Vélez J, Suárez G, Monterrey P. Hipoxia perinatal en el Hospital Mederi de Bogotá: comportamiento en los años 2007 a 2011. *Rev. Salud Pública.* 2017; 19(3): 332-339.
5. Lee A, Kozuki N, Beincowe H, Bahalim A, Darmstadt G, Niermeyer S, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013; 74(1): 50-72.
6. Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxicischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57(3): 48-50.
7. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz A, Vayalakkad A, Hui Y, et al. Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr.* 2017.
8. Vila J, Espinoza I, Guillén D, Samalvides F. Características de pacientes con parálisis cerebral atendidos en consulta externa de neuropediatría en un hospital peruano. 2016; 33(4): 1-4.
9. Conway J, Walsh B, Boylan G, Murray D. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev.* 2018; 120(1): 80-87.
10. Perlman J, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins D, Chameides L, Goldsmith J, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation.* 2010; 16(2): 516-538.

11. Instituto Nacional Materno Perinatal. Terapia de hipotermia logra prevenir daño cerebral en recién nacidos. [Internet]. 2017 [Citado el 12 noviembre 2018]. Disponible en : <https://www.inmp.gob.pe/noticia/terapia-de-hipotermia-logra-prevenir-dano-cerebral-en-recien-nacidos>.
12. Dani C, Poggi C, Fancelli C, Pratesi S. Changes in bilirubin in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *European Journal of Pediatrics*. 2018 : 1-7.
13. Jones R, Heep A, Odd D. Biochemical and clinical predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. *The Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. 2017; 31(6): 791-796.
14. Pakvasa M, Winkler A, Hamrick S, Josephson C, Patel R. Observational study of haemostatic dysfunction and bleeding in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ Open*. 2017; 6(1): 1-7.
15. Alkholy U, Abdalmonem N, Zaki A, Ali Y, Abdalla S, Abdelsalam , et al. Early predictors of brain damage in full term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 8(13): 2133-2139.
16. Basu S, Salemi J, Gunn A, Kaiser J. Hyperglycaemia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy is associated with improved outcomes after therapeutic hypothermia:a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2016: 1-8.
17. Saito J, Shibasaki J, Shimokaze T, Hoshino R, Ohyama M, Toyoshima K, et al. Temporal relationship between serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2016; 33(14): 1401-1406.
18. Chalak L, Sánchez P, Adams B, Laptook A, Heyne R, Rosenfeld C. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr*. 2014; 164(3): 1-8.
19. Rath S, Narasimhan R, Lumsden C. C-reactive protein (CRP) responses in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2014; 99(1): 1-2.
20. Chakkarapani E, Davis J, Thoresen M. Therapeutic hypothermia delays the C-reactive protein response and suppresses white blood cell and platelet count in

- infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2014; 99(6): 458-463.
21. Papazian O. Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. *Medicina*. 2018; 78(2): 36-41.
 22. García A, Martínez M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008; 26: 1-11.
 23. Blanco D, García 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. Anales de pediatría*. 2011; 75(5): 1-20.
 24. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido*. España; 2015.
 25. Belfort M, Saade G, Thom E. A randomized trial of intrapartum fetal ECG ST-segment analysis. *England Journal Obstet Gynecol*. 2014; 4(123): 896-901.
 26. Ministerio de Salud del Perú. *Guía de práctica clínica para la atención del recién nacido. Guía técnica*. Instituto Nacional Materno Perinatal; 2007.
 27. Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. *Boletín de Pediatría. Bol. Pediatr*. 2015; 55(232): 1-85.
 28. Thoresen M, Liu X, Jary S, Karlsson M, Cowan F, Stone J, et al. Lactate dehydrogenase in hypothermia-treated newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2012; 101(10): 1038-1044.
 29. Huerta J, Cela E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. *AEPap (ed.)*. Curso de Actualización Pediatría. 2018; 3: 507-526.
 30. Díaz C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *An Pediatr Contin*. 2004; 2(5): 291-296.
 31. Comité de medicamento de la Asociación Española de Pediatría. Fibrinógeno humano. *Pediamecum*. 2015: 1-4.

32. Toro J, Arango C, Campuzano G, Villegas A, Vélez D, al. e. Prevalencia de alteraciones de la creatinina-fosfoquinasa (CPK) sérica en pacientes que toman estatinas. *Medicina & Laboratorio*. 2010; 16(3-4): 141-152.
33. Patel S, Pierce L, Ciardiello A, Vannucci S. Neonatal encephalopathy: pre-clinical studies in neuroprotection. *Biochem Soc Trans*. 2014; 42(2): 564-568.
34. Lemus M, Sola A, Golombek S, Baguero H, Dávila C, Fariña D, et al. Recomendación de las terapéuticas del VII consenso clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Neo reviews*. 2016; 17(9): 1-16.
35. Grupo de trabajo de hipotermia terapéutica Cdef. Recomendación en el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(3): 38-52.
36. Tapia R. Hipotermia terapéutica. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2015; 38(3): 449-451.
37. Salam S. Biomarkers of multiorgan injury in neonatal encephalopathy. *Biomark Med*. 2015; 9(3): 267-275.
38. Argimon J, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4th ed. Barcelona-España: Elsevier; 2013.
39. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la investigación*. 6th ed. México D.F: McgrawHill Education; 2014.
40. Gracia C, Dávila D, Rodríguez E, Castro D, Melchor A. Evaluación en las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en la enfermedad vascular cerebral isquémica. *Med Int Méx*. 2015; 31:145-149.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>¿Cuál es la variación de los valores de biomarcadores en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020?</p>	<p>GENERAL Determinar la variación de los valores de biomarcadores en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>ESPECIFICOS Identificar la variación de los biomarcadores hepáticos en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Identificar la variación de los biomarcadores hemáticos en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Identificar la variación de tiempo de coagulación en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Identificar la variación de los biomarcadores del corazón en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Identificar la variación de los biomarcadores del cerebro en neonatos con</p>	<p>GENERAL Existe menor variación de los valores de biomarcadores en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>ESPECIFICOS Existe menor variación de biomarcadores hepáticos con neonatos que tienen encefalopatía hipóxica isquémica intervenida por hipotermia terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Existe menor variación de biomarcadores hemáticos en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica tratados por hipotermia terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Existe menor variación de biomarcadores de tiempo de coagulación en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica tratados por hipotermia terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Existe menor variación de biomarcadores del corazón en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica tratados por hipotermia terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>Existe menor variación de biomarcadores del cerebro en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica tratados por hipotermia terapéutica en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p>	<p>Enfoque cuantitativo, observacional, analítico, prospectivo y longitudinal.</p>	<p>4800 neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019-2020.</p> <p>La muestra estará conformada por: Grupo 1: 96 neonatos que recién hipotermia terapéutica Grupo 2: 96 neonatos que reciben terapia tradicional</p> <p>Se utilizará la prueba t de Student para las muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon.</p>	<p>Fichas de recolección de información</p>

	encefalopatía hipóxica isquémica intervenidos por hipotermia terapéutica versus tratamiento tradicional en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2019- 2020.				
--	---	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha ___/___/___.

ID: _____

1. Datos epidemiológicos del neonato:

Sexo Masculino () Femenino ()

Edad gestacional al nacimiento _____ semanas.

2. Datos clínicos del neonato:

Comorbilidades: Ninguno ()

Sepsis ()

Corioamnionitis ()

SALAM ()

Otros () ¿Cuál? _____

Grado de encefalopatía hipóxico isquémica:

Moderado ()

Severo ()

3. Tipo de tratamiento:

Hipotermia terapéutica ()

Tratamiento tradicional ()

4. Valores de biomarcadores:

BIOMARCADORES		VALORES PRE INTERVENCION	VALORES POS INTERVENCION	VALORES NORMALES
Hepáticos	TGP	U/L	U/L	< 50 U/L
	TGO	U/L	U/L	< 140 U/L
	PCR	mg/L	mg/L	< 10 mg/L
	GGT	U/L	U/L	<263 U/L
	Bilirrubina sérica	mg/L	mg/L	< 8.4 mg/L
Hemáticos	Hematocrito	%	%	55%
	Plaquetas	mm ³	mm ³	150 a 450 mm ³
Tiempo de coagulación	TP	Segundos	segundos	< 14.4 seg.
	TPT	Segundos	Segundos	< 51.2 seg.
	Fibrinógeno	g/l	g/l	1.5 a 4.5 g/l
Corazón	CPK	U/L	U/L	< 195 U/L
Cerebro	CK-BB	mg/dL	mg/dL	< 22 mg/dL

3. Formato de juicio de experto

Estimado juez experto (a): _____

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjuntan:

Marquen con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterio	Sí	No	Observaciones
1	El instrumento va a recoger información que permite dar respuesta al problema de la investigación.			
2	El instrumento responde al objetivo del estudio.			
3	La estructura de los instrumentos es adecuada.			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros y comprensibles.			
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

Sugerencias:.....
.....
.....

Firma y sello