

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**MORTALIDAD Y CARGA DE LA
ENFERMEDAD DE LA ENCEFALOPATÍA
NEONATAL DEBIDO A ASFIXIA Y
TRAUMA POR NACIMIENTO EN COSTA
RICA DE 1990-2019**

Daniela de los Ángeles Zúñiga Quesada

Tutor:

Dra. Julia Fernández Monge

Noviembre, 2022

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE GRÁFICOS	V
ÍNDICE DE TABLAS	VII
DEDICATORIA	VIII
AGRADECIMIENTOS	IX
CAPÍTULO I.....	10
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y SU IMPORTANCIA.....	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.1.1. Antecedentes del problema	11
1.1.2. Delimitación del problema.....	14
1.1.3 Justificación.....	14
1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
1.3.1 Objetivo general	15
1.3.2 Objetivos específicos.....	15
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	16
1.4.1. Alcances	16
1.4.2. Limitaciones	16
CAPÍTULO II	17
MARCO TEÓRICO.....	17
2.1 CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD	18

2.1.1 Carga de la enfermedad.....	18
2.1.2 Mortalidad	18
2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA NEONATAL (EN).....	19
2.2.1 Presentación Clínica.....	19
2.2.2 Etiologías y factores contribuyentes.....	22
2.2.3 Explicación fisiopatológica	31
2.3 SEPSIS NEONATAL.....	36
2.3.1 Criterios FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome)	36
2.4 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO.....	37
2.5 TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ENCEFALOPATÍA NEONATAL	42
2.5.1 Tratamiento con hipotermia inducida.....	43
2.5.2 Manejo integral y complementario.....	46
CAPÍTULO III.....	52
PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO	52
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	53
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	53
3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	53
3.3.1 Población	54
3.3.2 Muestra.....	54
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión	54
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	54
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	54
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	55

3.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	58
3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	58
3.9 ANALISIS DE DATOS	58
CAPÍTULO IV	59
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	59
CAPÍTULO V DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	67
5.1 DISCUSIÓN	68
CAPÍTULO VI	74
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	74
6.1 CONCLUSIONES	75
6.2 RECOMENDACIONES	77
BIBLIOGRAFÍA	78
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	84

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura. No. 1.Sidhartha Tan, Fisiopatología de la encefalopatía hipóxico-isquémica, 2022.....	35
Figura. No. 2 Tasa de mortalidad precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.....	60
Figura. No. 3 Tasa de mortalidad tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.....	61
Figura. No. 4. Tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.	62
Figura. No. 5 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad(AVAD) tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.	63
Figura. No. 6 Tasa de prevalencia precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.....	64
Figura. No. 7 Tasa de prevalencia tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.....	65

Figura. No. 8 Tasa de incidencia por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.....	66
Figura. No. 9 Franz Castro, Under-5 Mortality in Central America: 1990–2016, 2021.....	71

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica según criterios de Sarnat modificados.....	21
--	----

DEDICATORIA

Dedico este proyecto con mucho cariño y amor a mis padres, Gilberto Zúñiga Sánchez y Grettel Quesada Cruz, por impulsarme y ayudarme en todo este proceso, a darme todas las herramientas para cumplir mi sueño, y por enseñarme a luchar por todo lo que siempre he querido e impulsar que mi mejor versión sobresalga.

Se lo dedico a mi hermana, Victoria Zúñiga Quesada que en su corta edad me ha enseñado otra perspectiva de la vida y ha atenuado mi interés por las diferentes perspectivas del mundo.

También se lo dedico a todos los doctores y profesores que han participado en mi proceso educativo y calado en mí el interés médico e investigativo que me acompaña en este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Al concluir este proyecto agradezco a la vida por darme la oportunidad de afrontar las circunstancias difíciles y seguir con convicción a terminar mi meta de ser médico.

Agradezco eternamente a mi papá, que me apoyo en cada etapa de mi carrera, y logro que cumpliera mi sueño, siempre sentí y sigo sintiendo su apoyo incondicional, y estoy muy feliz de decir que lo logramos juntos hasta el final.

También le agradezco a mi familia, que me apoyo en las múltiples etapas de la carrera y siempre confió en mi capacidad para lograr esta meta.

A mi tutora, la Dra. Julia Fernández Monge por guiarme en este proyecto y en el proceso de aprendizaje universitario, dándome los mejores consejos y calar en mí un cariño especial al área de pediatría.

Así mismo, agradezco al Dr. Yader Sandoval Hidalgo, por enseñarme a ser un médico con gran calor humano, demostrar cariño a sus pacientes y que no hay propósitos imposibles.

A mis amigos que han marcado mi etapa universitaria y han apoyado en los momentos más retadores en los últimos años, que siempre me animaron para seguir en este camino y estudiado largas noches en una mesa llena de risas y mucho cariño.

CAPÍTULO I
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y SU IMPORTANCIA

1.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1. Antecedentes del problema

En el periodo abarcado del 2015 al 2019 en la región de América Latina y el Caribe hubo una tasa de fecundidad en la población de mujeres de los 15 a los 19 años de 63.0 siendo la segunda más alta por regiones (1). Sin embargo, la OMS describe que a pesar de que la cifra a nivel mundial de muertes de recién nacidos descendió desde los 5 millones en 1990 hasta 2.4 millones en el 2019, son los niños que están en sus primeros 28 días de nacidos, los que presentan mayor riesgo de morir en esta etapa (2).

La Organización Mundial de la Salud detalla que la tasa mundial de asfixia al momento de nacer es de 10.8 por cada 1000 nacidos vivos, esta cifra se eleva al 44.7% en los recién nacidos que pesan menos de 1500g esto aumentando en un 50% la letalidad (3).

Algunas de las causas de muerte en los neonatos corresponden a enfermedades y trastornos asociados a la baja calidad de atención durante y después el parto, así como, la atención insuficiente proveniente del personal médico. No obstante, las mujeres que recibieron atención continua supervisada por parte del personal médico tuvieron un 16% menos de probabilidad de perder a los niños, y un 24% menos de probabilidades de tener partos prematuros (2) (4).

La encefalopatía neonatal (EN) es una causa importante de muerte y discapacidad, que afecta de 1 a 3 de cada 1000 nacimientos en el Reino Unido y de 10 a 25 de cada 1000 nacimientos en el África Subsahariana (5) siendo en el 2019 esta región de África la que registro la tasa de mortalidad neonatal más alta a nivel mundial, seguido de Asia Central y Meridional con 24 muertes por cada 1000 nacidos vivos (2).

Se describe en la OMS que la encefalopatía neonatal es una de las 10 principales causas de años de vida potencialmente perdidos y es una de las patologías que causa grandes costos de vida, y estrés emocional para individuos y familia. A pesar de que usualmente se le atribuye como causa etiológica la asfixia al nacer, los estudios recientes han descrito que la mayoría de las etiologías asociadas a la EN se consideran de origen hipóxico-isquémico (6).

Como se mencionó anteriormente una de las muchas vías etiológicas de la EN incluye un período de hipoxia-isquemia periparto o intraparto. En el 2014, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) definieron un conjunto de marcadores relacionados con el estado neonatal, los eventos contribuyentes y el resultado del desarrollo que deben usarse para determinar si este evento se debe a la hipoxia-isquemia periparto o intraparto (6) (7).

Un resumen global reciente especificó que en un año se estimó que 1.15 millones de recién nacidos (8.5 casos por cada 1000 nacidos vivos) desarrollaron EN asociada con eventos intraparto, de estos un 96% nacieron en países de bajos y medianos recursos. La mediana de incidencia en los países de altos recursos fue de 1.6/1000 nacidos vivos, demostrando que la desigualdad financiera afecta directamente a esta patología (7).

El estudio de la encefalopatía neonatal ha sido un pilar para el crecimiento y desarrollo de nuevos protocolos, los nuevos estudios encontraron que un 64% de los casos de EN tuvieron episodios de atención deficiente, correspondiendo al 75% de muertes neonatales (8). Así mismo, de los recién nacidos que cursan con EN un 15-20% de los afectados morirán en el período posnatal y un 25% adicional sufrirá discapacidades infantiles (9) (10).

En Costa Rica al analizar la mortalidad neonatal y postneonatal, se ve un gran descenso a partir de la década de 1950. Al analizar la drástica disminución en la tasa de mortalidad en Costa Rica, se asocian a esto importantes medidas de política de salud, que se ejecutaron a comienzos de la década de los setenta, como el Primer Plan de Salud (1971), la promulgación de la Ley de Universalización del Seguro Social (1971), la ley de traspaso de los hospitales a la Seguridad Social (1973), la Ley General de Salud (1973) y la implantación de los programas de Salud Rural y Comunitaria, para la población rural dispersa (a partir de 1970) y urbano marginal (11) (12).

Debido a esto en la década de los noventa, la EN su primer quinquenio (1990-1994) la mortalidad infantil llega a un 9.1% lo que equivaldría a 1 defunción por cada 11 muertes de todas las edades, y en el siguiente quinquenio (1995-1999) continúa descendiendo esta cifra, llegando a un 6.8%. Ocurre así entre ambos quinquenios una reducción 25.3% (11).

En el 2019 los datos del INEC demuestran que en Costa Rica la tasa de mortalidad infantil es de un 8.25 por mil (8 defunciones por 1000 nacidos), comparando esta tasa con la del 2018(8.37 por mil) se observa una disminución de 1.5%. Dentro de esta tasa, las defunciones en el periodo neonatal representan el 75.5%, siendo la tasa de mortalidad neonatal de 6.22 por mil nacimientos. Esta tasa muestra una disminución de 2.5% con respecto al 2018, que fue de 6.38. Al verificar los indicadores demográficos, se da una tendencia a la disminución de la tasa de mortalidad infantil cuales años, se explican esencialmente por el proceso de envejecimiento de la población, lo que es producto de la reducción sostenida de la fecundidad y del incremento en la esperanza de vida de la población (12) (13).

Además de estos factores la tasa de natalidad en Costa Rica para el año 2019 fue de un 13.69% y el índice de fecundidad de 1.74. Al haber un índice de fecundidad inferior a 2,1 no se garantiza una pirámide de población estable, lo que afecta indirectamente a los indicadores de salud de Costa Rica (14).

El reporte más actual del INEC con los datos del 2021 describe que las defunciones neonatales constituyen el 77.6% del total de defunciones de menores de un año. Esto representa un aumento relativo con el dato anterior del 2019, siendo las principales causas de muerte las relacionadas con las afecciones originadas del periodo perinatal, las cuales incluyen a la encefalopatía neonatal en sus múltiples etiologías (15).

1.1.2. Delimitación del problema

Esta investigación se enfoca en realizar un estudio que determine la mortalidad y carga de la enfermedad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica en el período abarcado entre 1990 al 2019.

1.1.3 Justificación

La encefalopatía neonatal es una patología de gran importancia principalmente para los niños en sus primeros 28 días de nacimiento, al ser la segunda causa de mortalidad neonatal en Costa Rica y una de las principales a nivel mundial, es de suma relevancia estudiarla ya que no hay datos veraces para su estudio en esta región. Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de un millón de recién nacidos que sobreviven a la asfixia desarrollan parálisis cerebral y/o problemas del desarrollo y aprendizaje.

Al lograr identificar las múltiples etiologías de esta patología se va a detectar por que no se han resuelto los factores contribuyentes a esta enfermedad y se creará una base de datos que contribuyan con la investigación de esta en Costa Rica.

Es fundamental buscar las causas de origen financiero, social y médico que acarrea esta patología así creando un beneficio a las instituciones, familias y pacientes que la estudien en un futuro.

1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con el motivo de dar respuesta al problema de esta investigación, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la mortalidad y carga de la enfermedad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Analizar la mortalidad y la carga de la enfermedad de la encefalopatía neonatal, debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica en el periodo de 1990 a 2019.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Identificar la mortalidad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019.

1.3.2.2 Analizar la carga de la enfermedad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019.

1.3.2.3 Determinar la incidencia y prevalencia de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances

- Se consolida una base de datos sobre la mortalidad y la carga de la enfermedad en Costa Rica sobre la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento abarcando el periodo entre 1990 al 2019.
- Se crea material para ayudar y aportar al proceso formativo de estudiantes, personal de salud y todo aquel interesado en la patología en sí.

1.4.2. Limitaciones

- No se logra abarcar los datos a nivel de nacional en cuanto a las provincias, ya que no hay una base de datos que recopile las variables estudiadas en la investigación.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD

2.1.1 Carga de la enfermedad

La carga de la enfermedad “Global Burden of Disease”, es parte de una investigación que llega a agilizar en la década de los años 90, un proyecto que desarrolló y lideró el Dr. Christopher Murray, con ayuda de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Banco Mundial. Constituye un gran aporte que orienta en la toma de decisiones por medio de la inversión y priorización económica en la salud, además, de tener un mejor conocimiento a nivel mundial sobre las causas de mortalidad, prevalencia e incidencia de las principales enfermedades discapacitantes (16).

Esta metodología utiliza de preferencia el indicador AVAD, el cual significa años de vida ajustados por discapacidad, este indicador se compone de la suma de 2 variables las cuales son: los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y los años vividos con discapacidad (AVD) (17).

Entre las ventajas que recopila el AVAD se menciona la incorporación de la medición de problemas de salud no fatales, midiendo en si la carga de enfermedad y lesiones en unidades usadas para evaluaciones costo-efectividad y lograr medir en un solo valor las variables con severidad y duración especificada (16).

2.1.2 Mortalidad

Al describir la mortalidad se puede señalar que hay diferencias en el riesgo de morir de una enfermedad, entre personas de diferentes áreas geográficas y subgrupos de la población. La tasa de mortalidad sirve en función de medir la gravedad de la enfermedad, incluso pueden ser sustitutos de las tasas de incidencia cuando la enfermedad estudiada es de gran impacto y

mortalidad. (18). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) define la causa básica de defunción como: “enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o violencia que produjo la lesión fatal” (19).

La tasa de mortalidad infantil indica el número de niños menores de un año que fallecen por cada 1000 niños que nacen vivos, en un periodo determinado. Sin embargo, para entender mejor el tema abordado se detalla en base a la tasa de mortalidad neonatal. Esta se define como el cociente entre número de muertes de menos o igual a 28 días de nacido y el total de nacidos vivos en un periodo y territorio determinado, expresado por 1000 nacidos vivos. Así mismo, se divide en precoz que abarca del día 0 los primeros 6 días de nacido y la tardía desde los 7 hasta los 27 días después del nacimiento (18).

$$\text{TMN} = \frac{\text{Número de muertes} < 28 \text{ días}}{\text{Número de nacidos vivos}} \times 1.000$$

2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA NEONATAL (EN)

2.2.1 Presentación Clínica

La encefalopatía neonatal (EN) abarca un espectro de condiciones heterogéneas, que se define por la alteración de la función neurológica en los primeros días de vida de un bebé nacido a las 35 semanas de gestación o más. Puede deberse a cualquier trastorno que ocasione cambios bioquímicos y funcionales de carácter sistémico, sin embargo, ocurre principalmente a consecuencia de un proceso hipóxico-isquémico (20) (21).

Los signos característicos de la encefalopatía neonatal son la alteración del estado mental (irritabilidad, letargia, coma), convulsiones, hipotonía, reflejos primitivos anormales, apnea, alteración de la alimentación y llanto inconsolable (20).

La encefalopatía neonatal puede ser transitoria y reversible, así mismo, también puede ser el primer signo de una lesión cerebral, una infección intracraneal o una malformación cerebral que provoque una discapacidad. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACGO), respaldado por la Academia Americana de Pediatría (AAP), usa criterios que han sido evaluados por diferentes estudios, así estableciendo cuatro criterios diagnósticos, estos son (8):

- Puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos y 10 minutos.
- Acidemia de la arteria umbilical fetal: arteria umbilical fetal, $\text{pH} < 7.0$, o déficit de la base ≥ 12 mmol/l, o ambos.
- Evidencia de lesión cerebral aguda observada en la resonancia magnética (RM), compatible con hipoxia-isquemia.
- Presencia de insuficiencia orgánica multisistémica compatible con encefalopatía hipóxico-isquémica.

En el caso de que no se cumpla con estos criterios, pero el neonato en la puntuación de Apgar de los 5 minutos haya tenido un puntaje bajo (0-3), se califica como un niño en depresión neonatal (DN). Así mismo, para determinar el pronóstico y el nivel de gravedad de la encefalopatía neonatal se utilizan los Criterios Modificados de Sarnat con una clasificación de leve, moderada o grave, basándose en el peor grado de encefalopatía observado (22).

Tabla 1. Clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica según criterios de Sarnat modificados.

Categoría	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	Leve	Moderado	Severo
Nivel de consciencia	Hiperalerta	Letargo	Estupor/coma
Actividad espontánea	Normal o disminuida +	Disminuida ++	Sin actividad
Postura	Normal o leve extensión	Flexión distal o extensión completa	Descerebración
Tono muscular	Leve hipotonía o Leve hipertonía	Hipotonía ++ Hipertonía++	Flacidez o rigidez
Reflejos primitivos			
Succión	Normal	Débil o mordida	Ausente
Moro	Normal	Incompleto	Ausente
Sistema autonómico			
Pupilas	Normal	Miosis	Midriasis/ no reactivas asimétricas
Frecuencia cardíaca	Normal	Bradicardia <100	Variable
Respiración	Normal	Periódica	Apnea o asistida

Fuente: Piñeros Juan Gabriel, Consenso de expertos diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), e hipotermia terapéutica (HT), Colombia, 2021. (23).

Es importante destacar que la gravedad de la encefalopatía está asociada a la mortalidad. Los niños con encefalopatía grave tienen una alta tasa de mortalidad, y los supervivientes tienen una probabilidad muy alta de discapacidad neurológica permanente, mientras que los que tienen encefalopatía leve sobreviven, y los que tienen encefalopatía moderada tienen tasas intermedias de muerte o discapacidad (20).

Se menciona el concepto de asfixia, la cual se define como la falta de respiración o aire, que clínicamente va a desarrollar un síndrome dado por la disminución abrupta del intercambio gaseoso en la placenta o los pulmones, lo que lleva a hipoxia, hipercapnia y acidosis siendo tanto de origen prenatal como posnatal (20).

2.2.2 Etiologías y factores contribuyentes

La encefalopatía neonatal (EN) puede deberse múltiples etiologías como una lesión hipóxico-isquémica aguda o crónica, malformaciones cerebrales, lesiones vasculares (incluido el accidente cerebrovascular), errores congénitos del metabolismo y otras causas. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un diagnóstico específico y se aplica solo cuando un recién nacido tiene una encefalopatía que se sabe o sospecha que se debe a un evento hipóxico-isquémico (4).

Hay factores adicionales que son acorde con:

- Un evento periparto o intraparto agudo: presencia de un evento centinela inmediatamente antes o durante el trabajo de parto y el parto (rotura uterina, desprendimiento de placenta, prolapso del cordón umbilical, embolia de líquido amniótico con hipotensión materna grave asociada e hipoxemia), colapso cardiovascular materno, exanguinación fetal por hemorragia fetomaterna, vasa previa o distocia de hombros (4).
- Anomalías de la frecuencia cardíaca fetal consistentes con un evento periparto o intraparto agudo (4).
- Factores contribuyentes como crecimiento fetal anormal, anomalías maternas infección, sepsis neonatal o lesiones placentarias crónicas (4).

La encefalopatía neonatal puede distinguirse de la EHI utilizando la historia clínica, el examen físico y neurológico. La encefalopatía neonatal debida a cualquier causa puede presentar hallazgos disminuidos en: el examen de nivel de conciencia, reactividad, actividad espontánea; tono anormal, mala succión y/o reflejos primitivos disminuidos. Se debe considerar una etiología diferente a la EHI cuando el examen también revela anomalías congénitas, microcefalia, contracturas, espasticidad, ausencia de reflejos tendinosos profundos, hepatomegalia o exantema/estigmas de infección (4).

Debido a que una de las muchas vías etiológicas de la EN incluye un período de hipoxia-isquemia periparto o intraparto. Como se menciona anteriormente, en el 2014 se definieron un conjunto de parámetros para determinar si la EN se debe a la hipoxia-isquemia periparto o intraparto. Entre más criterios se cumplan, es más probable es que la hipoxia-isquemia haya jugado un papel importante en la vía etiológica de la EN (6).

Es importante señalar que la encefalopatía puede ser aguda o crónica. Los eventos in útero subagudos o remotos pueden causar encefalopatía crónica que se reconoce después del nacimiento. Sin embargo, puede ser difícil distinguir si la encefalopatía es crónica o aguda en las horas posteriores al parto y la evolución posterior de la condición es a menudo solo informativa (4).

Una situación que se da frecuentemente es la problemática de cronometrar el inicio, la duración y la naturaleza única o repetitiva de la agresión exacta que causa la lesión cerebral que lleva a la encefalopatía neonatal. Este es un punto importante que considerar en vista de las múltiples terapias neuroprotectoras (21).

Como se mencionó anteriormente existen múltiples etiologías, a continuación, se van a describir los factores más importantes a considerar para evaluar, entender y tratar correctamente al neonato.

Factores maternos

En el registro de encefalopatía neonatal de “Vermont Oxford Network”, la cual funciona de manera neutral e independiente recopilando cuatro bases de datos sobre neonatos alrededor del mundo (24); se describe que la hipertensión materna (16%) fue un factor de riesgo prenatal importante. Así mismo, hubo una mayor prevalencia de corioamnionitis, ruptura prolongada de membranas e hipotiroidismo materno (25).

También se mostró que el nivel socioeconómico, los antecedentes familiares de convulsiones, los problemas neurológicos y la concepción después del tratamiento de fertilidad eran factores de riesgo independientes previos a la concepción (25).

El sangrado durante el embarazo, las enfermedades virales, la enfermedad tiroidea materna, preeclampsia, placenta anormal, restricción del crecimiento intrauterino y la posmadurez fueron otros factores de riesgo importantes antes del parto. Se encontraron factores de riesgo antes del parto identificables para la EN en el 69% de los casos, factores de riesgo intraparto en el 5%, tanto antes como durante el parto en el 24% y ningún factor de riesgo en el 2% (25).

Se observa que la restricción del crecimiento en los países desarrollados y el embarazo gemelar en los países en desarrollo estaban asociados con encefalopatía neonatal. En 45 neonatos con NE el 36% tuvo evento centinela, el 40% corioamnionitis y el 11% ambas. Si se eliminan los eventos centinela, la edad materna > 35 años y la infección del tracto urinario durante el embarazo fueron posibles factores de riesgo prenatales (25).

Los trastornos psiquiátricos maternos y la exposición a drogas pueden tener consecuencias importantes en el cerebro en desarrollo. Incluso la exposición al estrés materno, que es común, puede afectar el desarrollo del sistema nervioso autónomo fetal e impactar la transición feto-neonatal. El uso de antidepresivos maternos durante el embarazo se ha asociado con un aumento de tres veces en el riesgo de EN. Sin embargo, la depresión no tratada durante este periodo también puede provocar efectos nocivos en el resultado del embarazo, incluidos bajo peso al nacer, preeclampsia, eclampsia y en el vínculo materno-infantil (6).

Se han reconocido síndromes de abstinencia neonatal después del nacimiento, cuando una madre toma medicación con antidepresivos, los bebés pueden estar nerviosos e hiperrefléxicos con mala alimentación, temblores, irritabilidad y espasmos mioclónicos. La mayoría de los lactantes tienen un EEG normal y no existe una correlación epiléptica con los movimientos y la EN asociada con la abstinencia disminuye en días o semanas (6).

Las infecciones congénitas son una causa importante y pueden pasar desapercibidas sin pruebas enfocadas. Los agentes infecciosos congénitos pueden contribuir a las lesiones destructivas (hemorragia intracraneal y lesiones quísticas) que pueden presentarse con la EN. Estas varían según la exposición y los riesgos maternos, en estas se incluyen: toxoplasmosis gondii, citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, virus de la inmunodeficiencia humana y estreptococos del grupo beta (6).

Idealmente, la historia de un bebé que presenta EN debe incluir información sobre pruebas de malformaciones, infecciones congénitas, genética, trayectoria de crecimiento fetal, condiciones autoinmunes maternas, exposición a sustancias, enfermedad de la tiroides y otras condiciones médicas que pueden influir en el desarrollo fetal y condición neonatal. Para la mayoría de los nacimientos, esta información debe recopilarse después del parto (6).

Hipoxia-isquemia

Se describe que la hipoxia-isquemia intraparto es un factor contribuyente en el 30 % de los casos de encefalopatía neonatal en los países desarrollados y en el 60 % en los países en desarrollo como lo es Costa Rica (25).

Los siguientes eventos son compatibles con un evento periparto o intraparto agudo: un evento hipóxico o isquémico centinela que ocurre inmediatamente antes o durante el trabajo de parto y el parto (ruptura del útero, desprendimiento prematuro de placenta o prolapso de cordón), patrones de frecuencia cardíaca fetal consistentes con un evento periparto o intraparto agudo. El tipo de lesión cerebral se relaciona al momento en el que los patrones basados en estudios de imágenes son compatibles con una etiología de un evento periparto o intraparto agudo y sin evidencia de otros factores que podrían ser factores contribuyentes (25).

Así mismo, la combinación de puntajes de Apgar bajos, acidemia, cardiotocografía anormal, cambios en la resonancia magnética compatibles con hipoxia-isquemia y disfunción multiorgánica, se asocian con una etiología hipoxia-isquémica, pero igualmente pueden verse alterados por sepsis u otras causas de EN (25).

Los eventos de asfixia al parto y la inflamación solo estuvieron presentes en el 12,6% de los casos de parálisis cerebral. En neonatos con encefalopatía neonatal, los siguientes factores se asociaron de forma independiente: un factor anteparto (edad gestacional > 41 semanas) y siete factores intraparto que incluyen ruptura prolongada de membranas, cardiotocografía anormal, meconio espeso, eventos centinela, distocia de hombros y cordón umbilical enrollado (25).

La neuroimagen mediante resonancia magnética convencional, de difusión y espectroscopia de 24 a 96 horas de vida brinda una guía útil con respecto al momento potencial de un daño

cerebral, especialmente las anomalías de difusión. Las anomalías de una lesión cerebral se vuelven más evidentes después de siete días utilizando MRI cualitativa (25).

En asociación a un evento centinela agudo (EHI), el patrón típico de lesión en la RM mostró afectación de los ganglios basales, y en casos graves afectación del tronco encefálico. En EN sin un evento centinela documentado, la afectación de los ganglios basales o talámicos también se asocia con cambios en la sustancia blanca en el 50% de los casos (25).

Es difícil establecer definitivamente la presencia, la duración y el grado de hipoxia e isquemia en el recién nacido y se han utilizado marcadores sustitutos como el pH y las convulsiones. Por lo que los biomarcadores de compromiso multiorgánico pueden ser útiles para el diagnóstico o para evaluar la gravedad de la isquemia hipóxica y predecir el resultado de la EN (25).

Infección

Las infecciones maternas y neonatales de inicio temprano son un desafío diagnóstico, por lo que se debate sobre si la infección oculta no detectable por métodos de cultivo convencionales puede estar asociada con lesión neurológica en todos los grupos de edad. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) detectó 11 casos de bacteriemia en recién nacidos encefalopáticos en África que tenían un hemocultivo negativo. La PCR en combinación con el hemocultivo dio como resultado la detección de productos bacterianos en el 8,9 % de los casos de EN en comparación con el 3,1 % cuando se usó solo el hemocultivo (25).

El riesgo de parálisis cerebral (PC) espástica y PC tetraplégica aumentan si se presenta una combinación de infección y asfixia. Se observa que los niveles de interleucina-6 a las 6 h se asocian con un examen neurológico anormal (25).

La hipotermia terapéutica retrasa el aumento y la respuesta máxima de la proteína C reactiva y también da como resultado una disminución del recuento de glóbulos blancos y recuento de neutrófilos en comparación con los recién nacidos normotérmicos. Este efecto de la hipotermia sobre el retraso de la evolución de los marcadores inflamatorios naturales debe ser considerado al momento de decidir el tratamiento antibiótico y la duración EN en los neonatos. Por lo tanto, una evaluación completa de sepsis es esencial en todos los bebés con esta patología (25).

Anormalidades en la placenta

La función de la placenta es crítica para el desarrollo fetal y su función deficiente contribuye a la morbilidad y mortalidad neonatal. La evaluación de la placenta brinda la oportunidad de obtener información sobre las condiciones del embarazo que pueden correlacionarse o contribuir directamente con la encefalopatía neonatal en recién nacidos a término o casi a término. Los eventos centinela que contribuyen a la EN pueden ser el resultado de agresiones placentarias agudas, pero la disfunción placentaria crónica también puede contribuir a la EN, ya sea por lesión directa del cerebro fetal o por el aumento del riesgo de intolerancia al parto debido a la disminución de las reservas placentarias o daño al cerebro fetal previo (26).

Sin embargo, ha habido desafíos significativos para determinar el alcance de las contribuciones placentarias a la EN, ya que es un proceso multifactorial. Gracias al interés en la estructura y función de la placenta, establecido por el National Institutes of Health Human Placental Project, y un gran esfuerzo internacional se ha logrado estandarizar la terminología de la histopatología placentaria. (26).

Las placentas de los recién nacidos con EN muestran un gran número de anomalías. La naturaleza, la frecuencia y los esfuerzos por comprender la contribución de patrones

placentarios específicos de la lesión cerebral fetal, se han visto obstaculizados por una serie de factores, entre los que destaca el uso variable de términos y la identificación patológica de las lesiones placentarias. El consenso de Ámsterdam del 2016 ha reformulado estos esfuerzos al aislar y definir claramente las cuatro categorías principales de lesiones asociadas con EN y sus características diagnósticas (26):

- Mala perfusión vascular materna (MPVM)
- Mala perfusión vascular fetal (MPV)
- Corioamnionitis aguda (CA)
- Villitis crónica (villitis de etiología desconocida, [VC])

Esto elimina gran parte de la ambigüedad y subjetividad anteriores con respecto a la naturaleza y la gravedad de las lesiones placentarias que pueden estar relacionadas con EN (26).

Así mismo, las lesiones placentarias que son más comunes en pacientes con encefalopatía neonatal abarcan la lesión del cordón umbilical, corioamnionitis, vasculitis fetal, meconio de la placa coriónica y la vasculopatía trombótica fetal. Las lesiones placentarias que indican trombosis y flujo fetoplacentario reducido son factores de riesgo significativos e independientes para EN (25). La mayoría de las lesiones placentarias resultan en alguna forma de daño hipóxico-isquémico. Se sospecha que tanto las vasculopatías placentarias como la inflamación pueden causar daño sinérgico cuando se combinan con hipoxia-isquemia (21).

Se encontró patología placentaria anormal en el 29% de los recién nacidos con eventos centinela y en el 73% de los lactantes sin eventos centinela que se sometieron a hipotermia terapéutica, lo que indica que hay mayor frecuencia de lesiones inflamatorias placentarias en recién nacidos sin eventos centinela (25).

La villitis crónica se asoció con lesión de los ganglios basales (BGT), mientras que la presencia de glóbulos rojos nucleados, la disminución de la maduración de la placenta y la villitis crónica también provocaron lesión de la materia blanca/cuenca hidrográfica junto con la participación de BGT (25).

Desórdenes metabólicos

Los trastornos metabólicos son causas poco comunes de la EN, pero siempre deben tenerse en cuenta. Los errores congénitos del metabolismo (ECM) se presentan en el período neonatal después de un intervalo normal de bienestar y la ausencia de signos de asfixia perinatal, pero la afectación neurológica y multiorgánica puede presentarse como EN (25).

Los trastornos mitocondriales son una causa importante de encefalopatía neonatal, se deben considerar los trastornos metabólicos si no hay un evento intraparto claro, acidosis láctica persistente y/o hipoglucemia. Los diferentes patrones de lesión en la resonancia magnética del cerebro podrían ayudar a diferenciar los trastornos metabólicos de la EN (25).

Las convulsiones aisladas se asocian con trastornos como: convulsiones sensibles a la piridoxina, hiperglicemia no cetósica (HNC), deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, deficiencia de sulfito oxidasa (aislada o como parte de la deficiencia del cofactor de molibdeno), deficiencia de 4-aminobutirato aminotransferasa (GABA transaminasa), deficiencia de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) y deficiencia del transportador de glucosa (GLUT-1). Los bebés con compromiso multiorgánico, convulsiones, acidemia láctica, acidosis metabólica, hiperamonemia pueden tener: acidemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, trastornos peroxisomales (Síndrome de Zellwegers) o trastornos mitocondriales (25).

Una historia familiar detallada para establecer factores de riesgo como la consanguinidad de los padres o un niño previamente afectado es importante ya que la mayoría de los errores congénitos del metabolismo tienen herencia autosómica recesiva o materna (25).

Trombofilia y accidente cerebrovascular neonatal

La asfixia (4% de los casos) se ha implicado en la patogenia del accidente cerebrovascular neonatal. Siendo las convulsiones clónicas focales la presentación más común de accidente cerebrovascular neonatal (25).

En ensayos animales, el aumento de los niveles de homocisteína resultó en un aumento de las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), la interleucina 1 beta ($IL-1\beta$) y la IL-6 en el hipocampo y la corteza cerebral. Este estado proinflamatorio podría ser responsable de los efectos neuronales y cerebrovasculares observados en adultos (25).

Nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico bajo (NSB) es más común en los lactantes con EN que los sanos a término; esto se observó por primera vez en Australia Occidental y ahora se ha confirmado en otras regiones del mundo. En un estudio basado en la población en los Estados Unidos, el NSB se midió por separado mediante tres factores: vecindarios de ingresos medios bajos al nacer, nivel de educación de la madre y seguro privado. Cada uno indicó un NSB es más bajo en EN en comparación con los controles sanos a término (25).

2.2.3 Explicación fisiopatológica

A continuación, se va a describir la cadena de eventos que conducen a la encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica (EHI), se va a dividir en tres etapas de eventos patológicos primordiales, que culminarán en una lesión cerebral.

Etapa primaria y fases latentes:

Durante el evento de hipoxia-isquemia, el suministro reducido de oxígeno y glucosa conduce a una pérdida de la función mitocondrial, causando una producción insuficiente de trifosfato de adenosina (ATP) y una elevación del ácido láctico. Esta falla energética desencadena la despolarización anóxica con salida de potasio al espacio extracelular y entrada de iones de sodio, calcio y agua al espacio intracelular, a través de los canales de N-metil D aspartato, lo que a su vez conduce a la inflamación celular y, en última instancia, a la lisis celular aguda si el período se prolonga notablemente (27) (28).

Seguidamente va a haber una acumulación de neurotransmisores excitadores en el espacio extracelular, como el glutamato, que se contrarresta con neurotransmisores inhibidores, como el ácido gamma aminobutírico (GABA) y la adenosina. Es importante resaltar que, a diferencia de los adultos, en el cerebro en desarrollo, los neurotransmisores inhibitorios aumentan mucho más que los transmisores excitatorios. Este predominio de la inhibición probablemente contribuye a la tolerancia excepcional del cerebro en desarrollo a la hipoxia-isquemia (27).

Debido a esta cascada de eventos se desencadenan cascadas patológicas adicionales, esto incluye el estrés oxidativo con la producción de especies reactivas de oxígeno y la interacción con la vía del óxido nítrico (ON) para producir especies reactivas de nitrógeno. Sin embargo, curiosamente, la reperfusión cerebral exagera el estrés oxidativo con una explosión de especies reactivas de oxígeno (21).

Dependiendo de la duración y la gravedad de la fase primaria de la lesión, el metabolismo oxidativo cerebral puede recuperarse parcial o incluso completamente hasta niveles de control en una fase latente posterior. Sin embargo, después de un HI de moderado a severo, esta

recuperación transitoria es seguida por una falla progresiva y tardía del metabolismo oxidativo, a pesar de la oxigenación normal, que generalmente comienza después de aproximadamente 6 a 8 h. Este deterioro secundario se acompaña de convulsiones tardías, edema citotóxico secundario, neuroinflamación y muerte celular programada extensa. Estos eventos normalmente se resuelven en aproximadamente 72 h (27) (29).

A pesar de las aparentes mejoras en el metabolismo oxidativo cerebral, la resolución de la inflamación celular y la concentración de glutamato extracelular durante la fase latente se ha demostrado que se inducen mecanismos clave de lesión durante este tiempo (27).

Fase secundaria

En esta fase, que puede extenderse varios días y comienza entre las 6 y 15 horas post-agresión, se da la EN por el conjunto de las vías que conduce al daño cerebral después de la hipoxia-isquemia perinatal, que involucran los mecanismos de excitotoxicidad, inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, que son los que llevan a la muerte celular programada. (27)

La apoptosis es un componente crítico del desarrollo normal del cerebro, pero fundamental para la progresión de la lesión después de múltiples agresiones. Incluso la apoptosis después de la hipoxia-isquemia es más prominente en el cerebro inmaduro que en el maduro. Además, cuanto más grave es la falla energética secundaria, más extenso va a ser el daño histológico. (29)

La apoptosis se subdivide en la vía intrínseca, mediada por la disfunción mitocondrial en un período de falla energética secundaria después de la EHI, o una vía extrínseca por la activación del factor de necrosis tumoral (TNF). Un aumento en la entrada de calcio durante la fase

primaria, mediado en parte por la excitotoxicidad y la producción de radicales libres de oxígeno, activa las vías de señalización intracelular que dan como resultado la muerte celular (28).

La autofagia es otra vía vital de muerte celular que ocurre en el desarrollo normal del cerebro, donde las células digieren y reciclan sus propios orgánulos. Este mecanismo homeostático ayuda a proteger las células del bajo suministro de nutrientes a través del sistema lisosomal interno. La autofagia puede tener un papel en la neurodegeneración a largo plazo después de la hipoxia-isquemia neonatal, y se encontró además que la inhibición genética o farmacológica de la autofagia es protectora en ratas recién nacidas (27). El momento preciso de la hipoxia-isquemia y el estado de energía celular son importantes para modular la autofagia y otras vías de muerte celular después de la hipoxia-isquemia neonatal (29).

Hay una forma regulada adicional de necrosis programada, la necroptosis, que se reconoce cada vez más como una forma clave de neurodegeneración en el continuo apoptosis-necrosis. Se observa coexpresión de marcadores tanto para la apoptosis como para la necrosis en el cerebro anterior lesionado después de HI de rata neonatal. (27)

Fase terciaria

Luego de los sucesos de la segunda etapa, incluso después de que se haya resuelto la hipoxia-isquemia, aproximadamente 72 h después de la lesión primaria, pueden persistir los efectos continuos en el cerebro, incluida la sensibilización a la inflamación o lesión, mayor susceptibilidad a las convulsiones, inflamación persistente, gliosis, deterioro de la maduración y mielinización de oligodendrocitos, proliferación, astrogliosis y alteraciones epigenéticas (27) (30).

Estos eventos se han combinado bajo el término "fase terciaria" que podría durar entre semanas y años después del insulto perinatal. Se han identificado dos eventos celulares importantes que pueden afectar la plasticidad cerebral endógena, en gran parte a partir de modelos de neurodegeneración: la activación proinflamatoria prolongada (también llamada M1) de la microglía (en oposición a la activación pro-reparación, también llamada M2), y la activación sostenida de los astrocitos (también llamados A1) que conducen a la gliosis (a diferencia de la activación neuroprotectora/pro-reparación también llamada A2) (27).

Actualmente, la rehabilitación con énfasis en promover la plasticidad del cerebro dañado es el único enfoque disponible que puede mejorar los resultados en la fase terciaria. Otros enfoques dirigidos a la etapa terciaria podrían mejorar aún más el resultado al promover la plasticidad y/o al modular los mecanismos que deterioran la plasticidad cerebral posterior a la lesión. En la primera categoría, los factores tróficos como la EPO o el IGF-1 son buenas moléculas candidatas siempre que puedan cruzar la barrera hematoencefálica. Estos factores tróficos podrían potenciar los mecanismos de reparación endógenos, como la neurogénesis y la oligodendrogénesis (27).

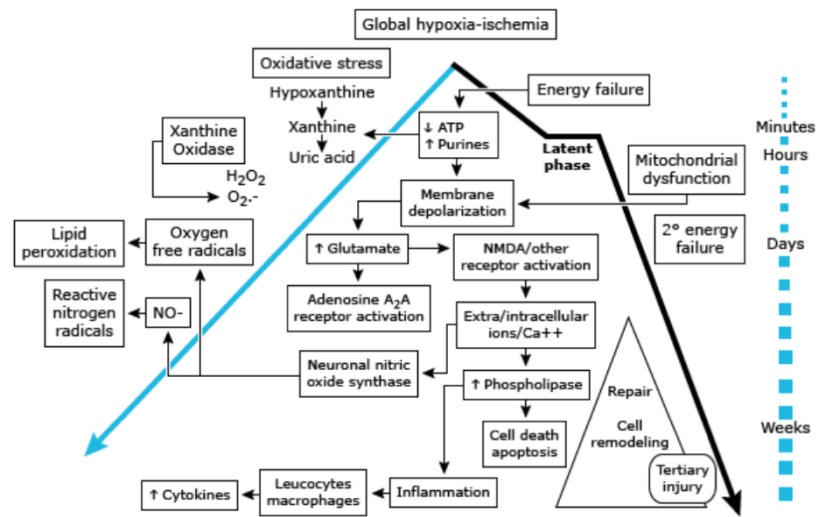


Figura. No. 1. Sidhartha Tan, *Fisiopatología de la encefalopatía hipóxico-isquémica*, 2022.

2.3 SEPSIS NEONATAL

2.3.1 Criterios FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome)

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS) es una condición fisiopatológica compleja asociada con una respuesta inflamatoria sistémica en el feto e inflamación local en diferentes órganos fetales. En la mayoría de los casos, el FIRS es causado por un proceso infeccioso, como la invasión microbiana de la cavidad amniótica, membranas amnióticas o la placenta (corioamnionitis y funisitis), que pueden acceder a la mucosa fetal e inducir inflamación fetal (31). Sin embargo, FIRS también se puede observar en pacientes con inflamación intraamniótica estéril, aloinmunización (enfermedad Rh) y trastornos autoinmunitarios activos (32).

La corioamnionitis es una afección perinatal caracterizada por la inflamación de las membranas fetales, el corion y el amnios (33). Esta patología se da la mayoría de las veces resultante de la invasión microbiana ascendente del útero y la inflamación de las membranas (34). La funisitis se caracteriza por la infiltración del cordón umbilical con neutrófilos fetales (33).

La funisitis y la vasculitis coriónica se consideran manifestaciones histológicas de la respuesta inflamatoria fetal. La inflamación hace que las células y las moléculas supriman la infección, creando una barrera física para la propagación de la infección y promoviendo la reparación de los tejidos lesionados (33). La inflamación histológica se define por la infiltración del tejido por neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Cuando ocurre una funisitis, existe un riesgo casi 12 veces mayor de encefalopatía neonatal en recién nacidos a término (31).

Esto se da frecuentemente como resultado de la activación de la rama innata de la respuesta inmune, el FIRS se puede diagnosticar por un aumento de la concentración de plasma del cordón

umbilical o reactivos de fase aguda en suero, como la proteína C reactiva o las citocinas (interleucina-6) (32).

FIRS es un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad perinatal a corto plazo (después del ajuste por edad gestacional al momento del parto) y para el desarrollo de secuelas a largo plazo. Se ha demostrado la participación de múltiples órganos en esta etiología como es el sistema hematopoyético, el timo, las glándulas suprarrenales, la piel, los riñones, los ojos, el hígado, el corazón, los pulmones y el cerebro (32).

Los recién nacidos pueden manifestar efectos después del nacimiento, que incluyen muerte perinatal, encefalopatía neonatal, sepsis de aparición temprana, shock séptico, hipotensión, oliguria, hipertensión pulmonar y lesión cerebral. Tanto en los recién nacidos a término como en los prematuros, el daño cerebral perinatal puede provocar retrasos en el desarrollo y discapacidades neurológicas de por vida, como deterioro cognitivo, parálisis cerebral y dificultades conductuales (33). Igualmente, los sobrevivientes corren el riesgo de sufrir secuelas a largo plazo que pueden incluir displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y pérdida auditiva neurosensorial (32).

2.4 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de encefalopatía neonatal requiere una búsqueda de múltiples etiologías. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda una evaluación exhaustiva en todos los casos de encefalopatía neonatal. Esta evaluación debe incluir una evaluación del estado clínico neonatal y la consideración de todos los factores que contribuyen potencialmente a la EN, incluidos los antecedentes médicos maternos, los antecedentes

obstétricos, los factores intrapartos (monitorización de la frecuencia cardíaca fetal y eventos centinela agudos) y la patología placentaria (35).

Se recomienda una historia materna y familiar completa, que incluya pérdida de embarazo anterior, antecedentes de trastornos tromboembólicos, infección materna y uso de drogas por parte de la madre. Los trastornos metabólicos, las características dismórficas y las anomalías congénitas pueden sugerir la presencia de un error congénito del metabolismo o un trastorno genético. La neuroimagen juega un papel clave en la evaluación de la encefalopatía neonatal y puede proporcionar información sobre la naturaleza, el patrón y la gravedad de la lesión cerebral (35).

Es necesaria una evaluación clínica rápida de los recién nacidos a término que presentan encefalopatía neonatal, para determinar la elegibilidad para la hipotermia terapéutica, que generalmente se inicia dentro de las seis horas posteriores al nacimiento (35).

Hay marcadores de hipoxia-isquemia aguda, como se había mencionado anteriormente, lo más probable es que la encefalopatía neonatal se deba a un evento hipóxico-isquémico periparto o intraparto agudo cuando se presentan una o más de las siguientes condiciones (35):

- Puntaje de Apgar de <5 a los 5 minutos y 10 minutos.
- pH de la arteria umbilical fetal <7,0, o déficit de base ≥ 12 mmol/L, o ambos.
- Lesión cerebral aguda observada en resonancia magnética cerebral o espectroscopia de resonancia magnética (RM).
- Presencia de insuficiencia orgánica multisistémica compatible con encefalopatía hipóxico-isquémica (35).

Se presentan factores adicionales compatibles con un evento hipóxico-isquémico periparto o intraparto agudo:

- Un evento hipóxico o isquémico centinela que ocurre inmediatamente antes o durante el trabajo de parto y el parto, como ruptura del útero o desprendimiento prematuro de placenta grave (35).
- Patrones del monitor de frecuencia cardíaca fetal consistentes con un evento periparto o intraparto agudo, como lo es un patrón de categoría III (35).

Se recomiendan las siguientes pruebas para evaluar la etiología específica de la encefalopatía neonatal (35):

- Muestras de sangre del cordón umbilical para determinar el pH arterial, venoso umbilical y déficit de bases.
- Hemograma completo para evaluar posibles infecciones, hemorragias y/o trombocitopenia.
- Gases en sangre arterial, calcio sérico, magnesio, glucosa y electrolitos. Estos deben evaluarse al principio del curso y cada vez que sea necesario.
- Examen macroscópico e histológico de la placenta y el cordón umbilical, ya que puede proporcionar evidencia de una causa contribuyente.
- Medición de enzimas hepáticas y la creatinina sérica para identificar lesiones en otros órganos terminales.
- Cultivos de sangre bacterianos para descartar sepsis y cultivos virales si existe una sospecha diagnóstica específica.

- Deben realizarse pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (PT), tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y el dímero D si hay sangrado o supuración para descartar una coagulopatía intravascular diseminada.
- Electroencefalografía (EEG) para determinar si hay convulsiones clínicas o electrográficas y para evaluar la actividad eléctrica de fondo, ya que estos hallazgos pueden afectar el tratamiento y el pronóstico de la encefalopatía neonatal. El EEG generalmente se obtiene el primer día de vida (antes o durante el tratamiento) y el monitoreo se continúa durante al menos 24 horas o más si hay convulsiones electrográficas.
- Resonancia magnética cerebral, se hace a los cuatro a los siete días de edad. Los hallazgos específicos en la resonancia magnética cerebral pueden ser útiles para determinar la patogenia y el pronóstico de la encefalopatía neonatal.
- Punción lumbar, si existe preocupación por una infección intracraneal (fiebre, recuento elevado de glóbulos blancos, erupción cutánea, hemocultivo positivo y/o lesión materna por herpes o infección documentada).
- Pruebas específicas para errores congénitos del metabolismo, incluidos amoníaco, lactato y piruvato, aminoácidos séricos y ácidos orgánicos en orina para descartar una causa metabólica de encefalopatía neonatal. Se sugieren pruebas genéticas (citogenética y micromatriz de hibridación genómica comparativa), si el niño es dismórfico o presenta anomalías congénitas (35).

Neuroimagen

Resonancia magnética cerebral: la indicación de primera línea es una resonancia magnética del cerebro para bebés con encefalopatía neonatal para establecer la presencia, el patrón de la

lesión, y para predecir el resultado neurológico. Por lo general, la resonancia magnética del cerebro se realiza entre los cuatro y los siete días de edad, cuando aún son evidentes las anomalías en las imágenes por difusión, y después de que el bebé haya completado la hipotermia terapéutica (35).

Se presentan ciertos patrones de distribución de la lesión cerebral que se observan en los recién nacidos a término y prematuros tardíos y se consideran típicos de la lesión cerebral hipóxico-isquémica. Estos son (35):

- Lesión de los núcleos grises profundos, especialmente el putamen posterior y el tálamo anterolateral. La lesión del tronco encefálico también puede ser frecuente en estas circunstancias (35).
- Lesión parasagital de la corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical en la distribución de cuencas arteriales. Esto ocurre con mayor frecuencia en el contexto de hipoxia leve o isquemia de duración prolongada o crónica, aunque también se puede observar una lesión en la cuenca parasagital en el contexto de un evento centinela agudo (35).

Ecografía craneal: este método tiene la ventaja de no ser invasiva y, por lo general, está disponible al lado de la cama del bebé. La ecografía craneal tiene una alta sensibilidad y especificidad para localizar hemorragias y evaluar el tamaño ventricular. Puede detectar daño severo de la sustancia blanca parasagital, edema cerebral y lesiones quísticas obvias, pero no refleja adecuadamente los límites externos de la corteza cerebral, por lo que no es una herramienta diagnóstica sensible para identificar la mayoría de las anomalías de la sustancia blanca, ya que se detectan mejor mediante resonancia magnética cerebral (8).

Electroencefalografía: ayuda a distinguir las convulsiones neonatales de otros fenómenos y también puede identificar las convulsiones subclínicas. Aunque el EEG no es útil para determinar la causa de la encefalopatía neonatal, puede proporcionar evidencia de la presencia y la gravedad de la encefalopatía, así como proporcionar información pronóstica (35).

El EEG integrado de amplitud utiliza un registro continuo, de uno o dos canales de la actividad eléctrica cerebral de fondo, es fácil de usar e interpretar junto a la cama y se ha utilizado para distinguir la encefalopatía neonatal leve de la grave en ensayos clínicos grandes y para diagnosticar convulsiones neonatales (35).

2.5 TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ENCEFALOPATÍA NEONATAL

Hay múltiples tratamientos para estabilizar al recién nacido después de un evento hipóxico-isquémico, sin embargo, la hipotermia inducida es la terapia que tiene mayor respaldo y eficacia actualmente.

Los egipcios, griegos y romanos fueron los primeros en recomendar el enfriamiento inducido para los traumatismos provocados por las batallas y una variedad de trastornos cerebrales. El médico griego Hipócrates observó que los niños expuestos al aire libre sobrevivieron mucho más tiempo en invierno que en verano. Siglos después, fisiólogos como Claude Bernard y William Edwards describieron por primera vez los efectos de la hipotermia en el cuerpo humano. La justificación de estos estudios fue que la supresión metabólica hipotérmica durante la anoxia prolongó la supervivencia (36).

Los aparentes efectos protectores de la hipotermia dieron lugar a pequeños estudios no controlados en las décadas de 1950 y 1960 en los que los bebés que no respiraban espontáneamente a los 5 minutos después del nacimiento se sumergieron en agua fría hasta que

comenzó la respiración y luego se les permitió volver a calentarse espontáneamente durante varias horas. Se informó que los resultados neonatales fueron mejores que los controles históricos en más de 200 recién nacidos asfixiados. Este enfoque empírico fue superado por el desarrollo de técnicas de reanimación activa hasta la actualidad (36).

2.5.1 Tratamiento con hipotermia inducida

La hipotermia terapéutica (HT) es el tratamiento de elección (en las primeras seis horas de vida) para la encefalopatía neonatal que cumple con los criterios de encefalopatía hipóxico-isquémica (35).

La fase latente es el periodo durante el cual una intervención terapéutica puede potencialmente aminorar la lesión cerebral. Cuanto más profunda es la depleción de energía durante el evento hipóxico-isquémico, más corta es la fase latente, más rápido se instaura el inicio de la fase secundaria y más corta va a ser la oportunidad de su uso terapéutico y más extenso el daño de la sustancia gris (29).

La hipotermia terapéutica, iniciada a las 6 horas de vida y mantenida durante 72 horas a una temperatura diana de 33 a 35 °C y seguida de un recalentamiento lento, a razón de $\leq 0,5$ °C por hora, es la única terapia neuroprotectora comprobada para el tratamiento de la encefalopatía neonatal, que reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad mayor y parálisis cerebral a los 18-24 meses, y aumenta la supervivencia con función neurológica normal a esta edad (29) (35).

Hay criterios de elegibilidad para la hipotermia terapéutica, los cuales son:

- Edad gestacional ≥ 36 semanas y ≤ 6 horas de edad (algunos centros incluyen edad gestacional ≥ 34 o 35 semanas, aunque faltan datos de apoyo) (35).

Y debe de incluirse uno de los siguientes:

- Acidosis metabólica o mixta con un pH de ≤ 7.0 o un déficit de base de ≥ 16 mmol/L en una muestra de sangre del cordón umbilical o cualquier sangre obtenida dentro de la primera hora después del nacimiento.
- Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de ≤ 5 .
- Reanimación continua (ventilación asistida, compresiones torácicas o medicamentos) iniciado en el nacimiento y continuado durante al menos 10 minutos.
- Encefalopatía de moderada a grave en el examen clínico (35).

Así mismo, hay criterios de exclusión para la hipotermia terapéutica, se deben de analizar a detalle e idealmente con la participación de un equipo multidisciplinario. Se mencionan a continuación:

- Neonatos agónicos y/o con evidencia de compromiso craneal severo al nacer o hemorragia intraparenquimatosa severa con muy mal pronóstico en neurodesarrollo (23).
- Anomalías congénitas o genéticas mayores no compatibles con la vida (23).
- Retardo de crecimiento intrauterino severo con peso al nacer < 1800 gr (23).
- Edad postnatal mayor a 6 horas (23).
- Prematuros < 36 semanas de edad gestacional. En general la hipotermia terapéutica está contraindicada en prematuros porque aumenta la mortalidad. Algunos estudios como excepción han incluido neonatos de 35 semanas de edad gestacional, con aparentes buenos resultados (23).

Solo se ha demostrado que la hipotermia terapéutica mejora los resultados en lactantes con encefalopatía de moderada a grave. Se desconoce si este tratamiento mejora los resultados en lactantes con grados más leves de encefalopatía. Los estudios sugieren que los recién nacidos con encefalopatía leve también pueden presentar lesión cerebral, sin embargo, la seguridad y eficacia de la hipotermia terapéutica para la encefalopatía leve aún no se ha establecido en ensayos clínicos. El tratamiento con hipotermia mejora la supervivencia y el resultado a los 18 meses de los lactantes con encefalopatía neonatal que cumplen los criterios específicos para la EHI de moderada a grave (35).

Hipotermia terapéutica de baja tecnología: se puede usar en países de bajos y medianos ingresos, generalmente se logra con bolsas de enfriamiento, paquetes u otros métodos no eléctricos, y parece ser beneficiosa para el tratamiento de la EHI neonatal, aunque la evidencia es menos sólida que para los ensayos que emplearon sistemas de enfriamiento eléctricos avanzados (35).

Hipotermia pasiva

Es el enfriamiento conseguido mediante la no aplicación o la retirada de fuentes de calor exógeno tras el nacimiento. Si no se aplican fuentes de calor exógeno al recién nacido tras su nacimiento, su temperatura desciende un promedio de 1,5°C en media hora, pero esta reducción es mayor (aproximadamente 3°C) si ha tenido lugar una asfixia moderada durante el parto. La temperatura diana no es fácil mantener estable en esta modalidad (29).

Hipotermia activa

La hipotermia terapéutica es activa cuando el enfriamiento, mantenimiento de la temperatura diana (temperatura central 33-35°C) y recalentamiento posterior del recién nacido se consigue mediante equipos específicos para este fin. Esta modalidad es la más competente y la única que

ha demostrado ser una terapia neuroprotectora eficaz. Puede ser conseguida de dos formas, mediante el enfriamiento selectivo de la cabeza o mediante el enfriamiento corporal total (29).

Recalentamiento

El recalentamiento es una etapa crítica, especialmente en los neonatos con EHI grave, en la que se incrementa el metabolismo energético cerebral y el consumo de oxígeno y glucosa, con el riesgo de aparición de convulsiones, en cuyo caso es preciso enlentecer o interrumpir transitoriamente el recalentamiento. Los equipos para HT corporal total permiten recalentar al paciente de forma controlada, a un ritmo constante; entre 0,1 °C y 0,5°C por hora. Durante esta fase, que nunca dura menos de 6 horas, los recién nacidos pueden presentar hipotensión, atribuida a la vasodilatación durante el recalentamiento (29).

2.5.2 Manejo integral y complementario

El tratamiento de apoyo de la encefalopatía neonatal moderada y grave debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Los principales objetivos incluyen el mantenimiento de la homeostasis fisiológica y el tratamiento de las manifestaciones externas de la lesión cerebral (35).

Además del tratamiento con hipotermia terapéutica, el manejo sugerido de la encefalopatía neonatal incluye las siguientes recomendaciones (35):

- Conservación de una ventilación adecuada (evitar hipoxemia o hiperoxia).
- Mantenimiento suficiente de la perfusión cerebral y de órganos (evitación de hipotensión o hipertensión sistémica; evitación de hiperviscosidad).
- Mantenimiento del estado metabólico normal (normoglucemia, estado nutricional, pH)
- Control de las convulsiones.

- Control del edema cerebral (evitar la sobrecarga de líquidos) (35).

Soporte respiratorio

Se necesita apoyo respiratorio para la mayoría de los lactantes con asfixia perinatal y para todos los lactantes tratados con hipotermia terapéutica. El objetivo de la atención de apoyo es mantener una oxigenación y ventilación adecuadas mediante la intubación y la ventilación mecánica, especialmente durante la sedación necesaria para la hipotermia, y evitar episodios de hiperoxia, hipoxia, hipercapnia e hipocapnia (37).

Los valores de gases en sangre deben interpretarse de manera diferente durante la hipotermia terapéutica, ya que la pCO₂ disminuye entre un 3 y un 4 por ciento por cada 1°C de caída en la temperatura. Aunque sigue sin estar claro cuáles son los valores óptimos de pCO₂ y pH durante la hipotermia terapéutica, apuntamos a niveles de pCO₂ de 50 mmHg para evitar la hipocapnia. Generalmente, se utiliza un factor de corrección de 0,8 para calcular la pCO₂ in vivo a 33,5 °C, ya que la prueba se realiza a 37 °C (38).

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es una complicación conocida asociada con la asfixia perinatal. En estos pacientes puede ser necesaria la administración de óxido nítrico inhalado, que también puede administrarse durante la hipotermia terapéutica (37).

Soporte cardiovascular

Se da apoyo principalmente cuando hay evidencia de insuficiencia miocárdica, por lo que se pueden usar agentes inotrópicos para apoyar la función cardíaca. La estimulación simpaticomimética por agentes de catecolaminas como la dobutamina y la dopamina mejora la contractilidad miocárdica y puede tener un efecto beneficioso adicional sobre los lechos vasculares periféricos (37).

Manejo de líquidos y electrolitos

Los bebés con asfixia perinatal tienen riesgo de anomalías de líquidos y electrolitos debido a una lesión renal aguda y al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), que con frecuencia se asocia con una lesión cerebral. Los ajustes en el manejo de líquidos y electrolitos se realizan en respuesta a los cambios en el estado clínico del paciente con un control continuo del balance de líquidos, incluido el control de la ingesta neta de líquidos, el peso y el estado respiratorio y la evaluación frecuente de los electrolitos en sangre. Los niveles de electrolitos deben mantenerse en el rango normal durante el enfriamiento ajustando la terapia de fluidos (37).

Se puede considerar una ingesta inicial de líquidos de 60 a 70 ml/kg/día según corresponda para los recién nacidos en el primer día de vida, pero el manejo de los líquidos debe individualizarse según las necesidades de los pacientes (39). Este grado de restricción de líquidos es para evitar el riesgo de retención de agua asociado con SIADH, que comúnmente ocurre en la asfixia perinatal neonatal. Los bebés con insuficiencia renal grave también son propensos a desarrollar una sobrecarga de líquidos y pueden requerir restricción de líquidos (37).

Si hay evidencia de sobrecarga de líquidos que resulta en una disminución/compromiso de la función pulmonar, se administra una dosis de prueba de diurético de asa (furosemida) para corregir la hipervolemia (37) (39).

Nutrición

Teniendo en cuenta el impacto de los trastornos glucémicos en el metabolismo cerebral y su contribución a la lesión cerebral, el suministro calórico inmediato y adecuado es esencial en el manejo de los recién nacidos con EN sometidos a hipotermia terapéutica. La provisión de

líquidos, glucosa y otros nutrientes después de la hipoxia-isquemia se realiza por vía enteral y parenteral (40).

La alimentación enteral completa se suspende durante el período de hipotermia terapéutica, y la "alimentación enteral mínima" solo se proporciona debido a la preocupación por la reducción de la función intestinal y el metabolismo. La nutrición parenteral total (NPT) se utiliza para proporcionar una nutrición adecuada. Es posible que sea necesario ajustar la cantidad y la composición de los líquidos intravenosos en función de los cambios en los niveles monitorizados de electrolitos, triglicéridos y glucosa (37) (40).

Como se señaló anteriormente, la asfixia perinatal se asocia con hipoglucemia, mientras que la hipotermia tiende a provocar niveles más altos de glucosa. Los niveles variables de glucosa, en particular la hiperglucemia, pueden tener un impacto negativo en la función neurológica. Como resultado, los niveles de glucosa se controlan varias veces al día y las tasas de infusión de glucosa se ajustan para mantener los niveles de glucosa entre 72 y 145 mg/dL (37).

Manejo hemostático

- Deficiencia de coagulación: para los bebés con trastornos significativos de la coagulación (TTPa y tiempos de TP gravemente prolongados) o sangrado evidente, se proporciona plasma fresco congelado para reemplazar los factores de coagulación que pueden consumirse (coagulación intravascular diseminada) o ser bajos debido a insuficiencia hepática (37) (41).
- Trombocitopenia: las plaquetas se transfunden cuando el recuento de plaquetas cae por debajo de 50 000/microL. Sin embargo, nueva evidencia sugiere que se puede usar un umbral más bajo de 20,000/microL (37) (42).

- Pérdida de sangre aguda: la pérdida de sangre prenatal o periparto/intraparto severa se produce debido a hemólisis, transfusión fetomaterna masiva o pérdida de sangre causada por desprendimiento de placenta, provocando la asfixia perinatal. La anemia grave al nacer necesita tratamiento inmediato (37) (42).

Se está estudiando una variedad de posibles tratamientos neuroprotectores para prevenir la cascada de efectos nocivos después de la hipoxia-isquemia. En particular la eritropoyetina tiene propiedades neuroprotectoras en modelos animales de lesión cerebral hipóxico-isquémica y accidente cerebrovascular neonatal. Altas dosis de eritropoyetina, tanto en combinación con hipotermia como en monoterapia, se han mostrado prometedoras en ensayos preliminares aleatorizados para reducir la lesión cerebral y mejorar los resultados motores en lactantes con EHI (35).

Manejo de convulsiones

La EHI es la principal causa de convulsiones en el RN y más de un 50% de los neonatos con EHI presentan convulsiones durante los primeros días de vida, sobre todo durante el primer día. En los casos con HT puede haber un rebote importante durante y después del recalentamiento. Las convulsiones por si solas a largo plazo pueden potencialmente agravar la lesión cerebral y provocar hipoventilación, apnea, hipoxemia y pérdida de la autorregulación vascular cerebral (29).

La Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) recomienda, que se utilice de primera línea de tratamiento el fenobarbital; si las convulsiones persisten se administra en 2da línea de tratamiento el levetiracetam, o bien, fenitoína, sin embargo, con este último se deben de

monitorizar sus niveles, al contrario que con el levetiracetam que tiene posibilidad de mantener el tratamiento crónico y por vía oral (29).

Si de igual manera persisten las convulsiones, después de la dosis de carga de cualquiera de los fármacos de 2da línea de tratamiento, la 3era línea de fármacos a administrar es diazepam, midazolam, y lidocaína, esta última no se da si anteriormente se utilizó previamente Fenitoína (29).

CAPÍTULO III

PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

El enfoque que se utilizara en dicha investigación es de índole cuantitativo, debido a que para su realización se recopilaron datos de múltiples fuentes, como fue el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica (INEC). Así mismo, los datos de Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, las bases de datos de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y artículos de revistas médicas.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación consiste en un estudio descriptivo debido a que busca exponer los hechos relacionados con mortalidad y carga de la enfermedad por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica en el periodo comprendido de 1990 hasta el 2019.

3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

En esta investigación los objetos de estudio son los niños de Costa Rica en los primeros 28 días de nacidos que presentan encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma.

Fuentes de información primaria y secundaria

Fuentes primarias: se utilizarán las bases de datos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica (INEC). Así mismo, los datos de Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, las bases de datos de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y artículos de revistas médicas.

3.3.1 Población

Pacientes pediátricos en sus primeros 28 días de nacidos que padecen de encefalopatía neonatal en el periodo de 1990 al 2019.

3.3.2 Muestra

No se adjudica debido a las características de la investigación.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: neonatos de ambos sexos, que tengan como máximo 28 días de nacidos, costarricenses y que se abarque en el periodo de 1990 al 2019.

Criterios de exclusión: no hay criterios de exclusión.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se van a utilizar las bases de datos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica (INEC). Así mismo, los datos de Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, las bases de datos de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y artículos de revistas médicas.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La debida investigación tiene como característica que es no experimental llevándola a ser observacional, ya que no se manipula ninguna variable. Así mismo, es un estudio transversal puesto que compila información de un periodo determinado, para este estudio el período abarca de 1990 hasta el 2019.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Identificar la mortalidad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019.	Mortalidad debido a encefalopatía neonatal por asfixia y trauma.	Los datos de mortalidad indican el número de defunciones por una causa específica en un grupo etario.	Número total de defunciones por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento de 1990-2019.	Defunciones. Grupo etario. Periodo de tiempo.	Tasa de mortalidad. Recién nacidos que tengan o sean menores a los 28 días de nacidos. 1990 al 2019.	Base de datos de IHME e INEC.

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Análisis de la carga de la enfermedad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019.	Carga de la enfermedad debido a encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma	La carga de la enfermedad indica las pérdidas en salud ocasionadas por las consecuencias de la enfermedad.	Es el resultado de la suma de los años de vida perdidos (AVP) más los años vividos con discapacidad (AVD).	Años de vida ajustados por discapacidad. Años de vida perdidos (AVP).	Años de vida. Defunciones.	Cálculo de tasa de AVAD con los datos extraídos del IHME e INEC.

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Determinar la incidencia y prevalencia de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019.	Incidencia y prevalencia en Costa Rica por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma.	La incidencia mide el número de casos nuevos ocurridos de la enfermedad en un intervalo de tiempo determinado. Los datos de prevalencia indican el número de casos existentes de la enfermedad.	Número total de prevalencia e incidencia por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por Nacimiento en Costa Rica en el periodo abarcado de 1990 al 2019.	Incidencia. Prevalencia. Grupo etario. Periodo de tiempo.	Tasa de incidencia. Tasa de prevalencia. Recién nacidos que tengan o sean menores a los 28 días de nacidos. 1990 al 2019.	Base de datos de IHME e INEC.

3.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos de esta investigación se llevará a cabo mediante las bases de datos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica (INEC). Así mismo, los datos de Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, las bases de datos de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y artículos de revistas médicas.

3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

La información recolectada se organiza en cuadros utilizando Microsoft Excel, donde se clasificará según cada variable, esto para organizar mejor los datos y que estos sean analizados.

3.9 ANALISIS DE DATOS

Los datos extraídos se expondrán y analizarán estadísticamente por medio de tablas o figuras. Se hace con el fin de que el lector tenga una clara visión de las variables a estudiar en la investigación.

CAPÍTULO IV
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

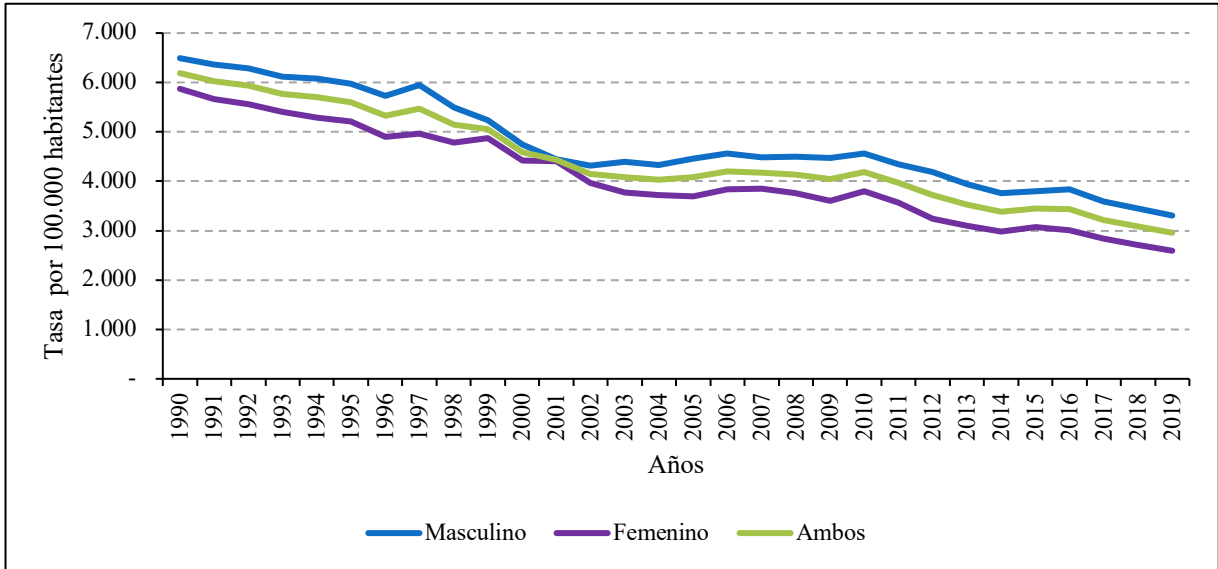


Figura. No. 2 Tasa de mortalidad precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

En el gráfico se aprecia la tasa de mortalidad precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en Costa Rica. Como se muestra el sexo masculino es el que predomina a lo largo de los años, así mismo, la tendencia es a la baja, llegando a su punto más bajo en el año 2019 con 3.30 por cada 100.000 habitantes. Con respecto al sexo femenino presenta las tasas más bajas en todo el periodo de estudio, el año con mayor mortalidad fue en 1990 con 5.87 por cada 100.000 habitantes. En ambos sexos se muestran múltiples variaciones, sin embargo, la tendencia es constantemente hacia la baja.

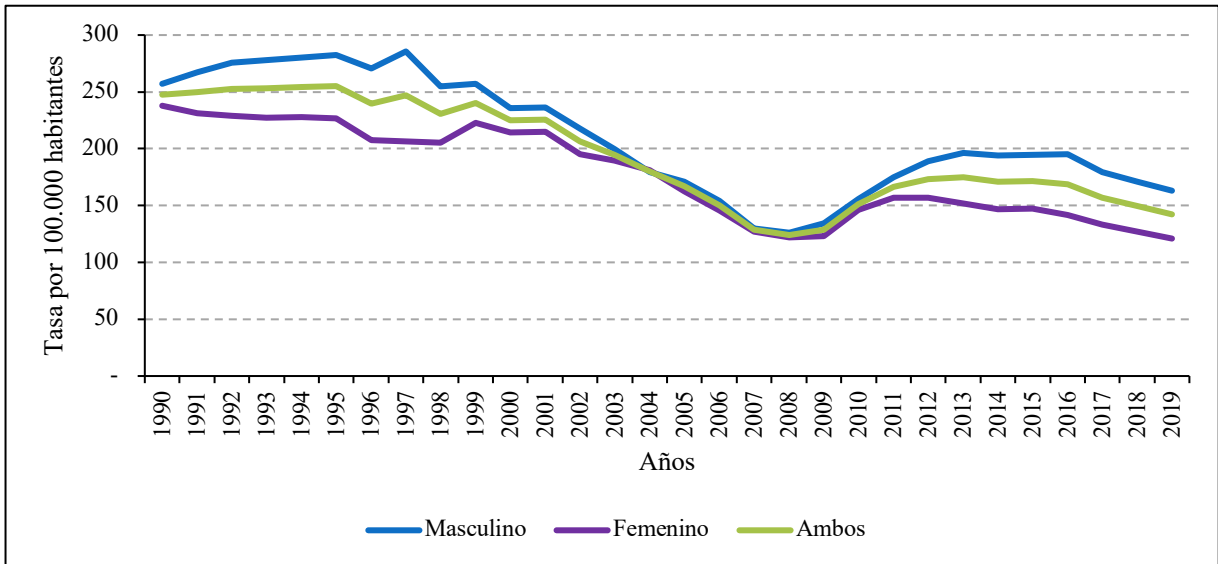


Figura. No. 3 Tasa de mortalidad tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

En la figura se determina la tasa de mortalidad tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en Costa Rica. Como se demuestra el sexo masculino predomina en la tasa desde el inicio del estudio en 1990, así mismo, su tasa más alta de mortalidad es la del año 1997 con 285,59 por cada 100.000 habitantes. En el sexo femenino se describe una tendencia a la baja, obteniendo la cifra más baja para el año 2019 con 120,95 por cada 100.000 habitantes. Al analizar a ambos sexos se muestra una tendencia a la baja, con su punto más bajo en el año 2008 con 124,05 por cada 100.000 habitantes, sin embargo, luego de este año se ha visto un ligero aumento en la tasa de mortalidad tardía.

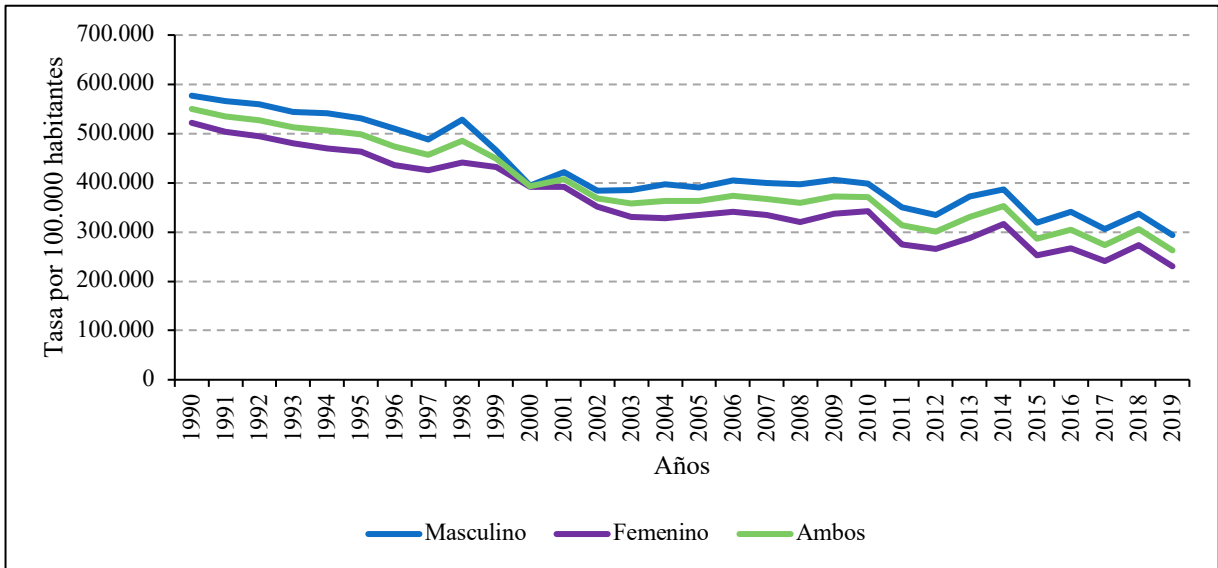


Figura. No. 4. Tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos extraídos del IHME (43).

En la figura se determina la tasa de AVAD precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma. Como se puede visualizar, el sexo masculino es el que representa mayor tasa de AVAD, es fluctuante, sin embargo, presenta una preponderancia a la baja. Así mismo, se demuestra que en el año de 1998 es cuando hay un alza de la tasa en el sexo masculino con 528.39 por cada 100.000 habitantes. Para el sexo femenino se observan tasas menores y el año donde se representa un aumento significado es en 1990 con 521.79 por cada 100.000 habitantes. En ambos sexos se visualiza una tendencia a la baja en el paso de los años, pero es más significativa a partir del año 2002, de manera que para el año 2019 se presentó en ambos sexos la tasa más baja de AVAD con 262.73 por cada 100.000 habitantes.

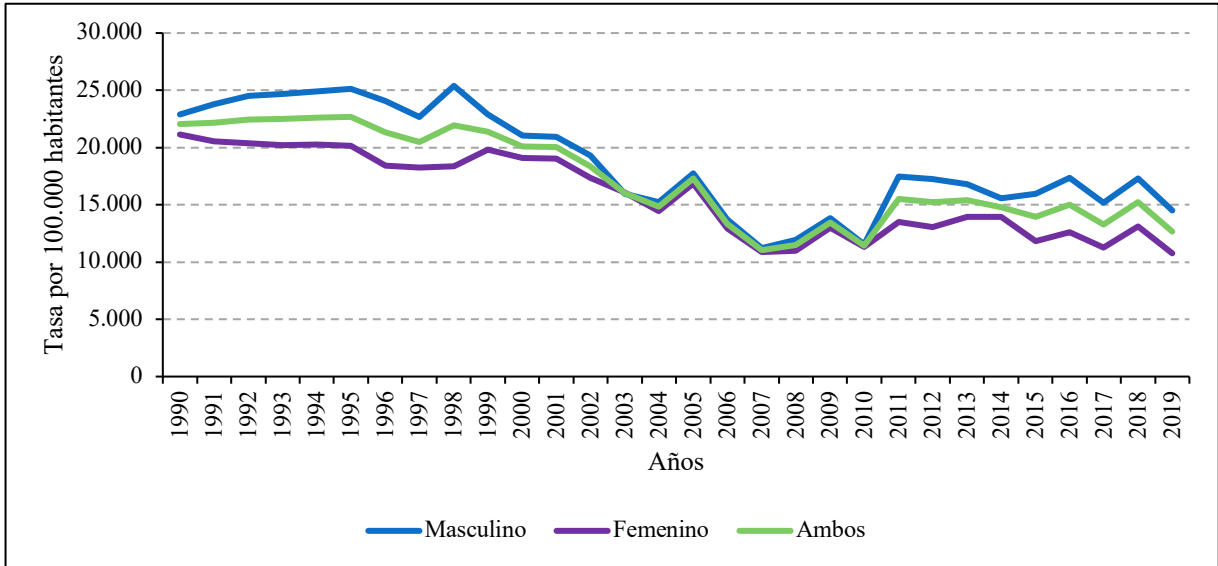


Figura. No. 5 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos extraídos del IHME (43).

En la figura se determina la tasa de AVAD tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma. Como se puede visualizar, el sexo masculino es el que representa mayor tasa de AVAD, es fluctuante, sin embargo, presentaba una preponderancia a la baja hasta el año 2007, luego de este año se ha visto un incremento sustancial que continua variando. Así mismo, se demuestra que en el año de 1998 es cuando hay un alza de la tasa en el sexo masculino con 25.38 por cada 100.000 habitantes. Para el sexo femenino se observan tasas menores y el año donde se representa un aumento significado es en 1990 con 21.14 por cada 100.000 habitantes. En ambos sexos se visualiza una tendencia a la baja hasta el año 2004, ya que en el 2005 hay un crecimiento sustancial, y luego llega a su punto más bajo en los años abarcados entre el 2007 y el 2008 con 11.04 y 11.46 respectivamente por cada 100.000 habitantes.

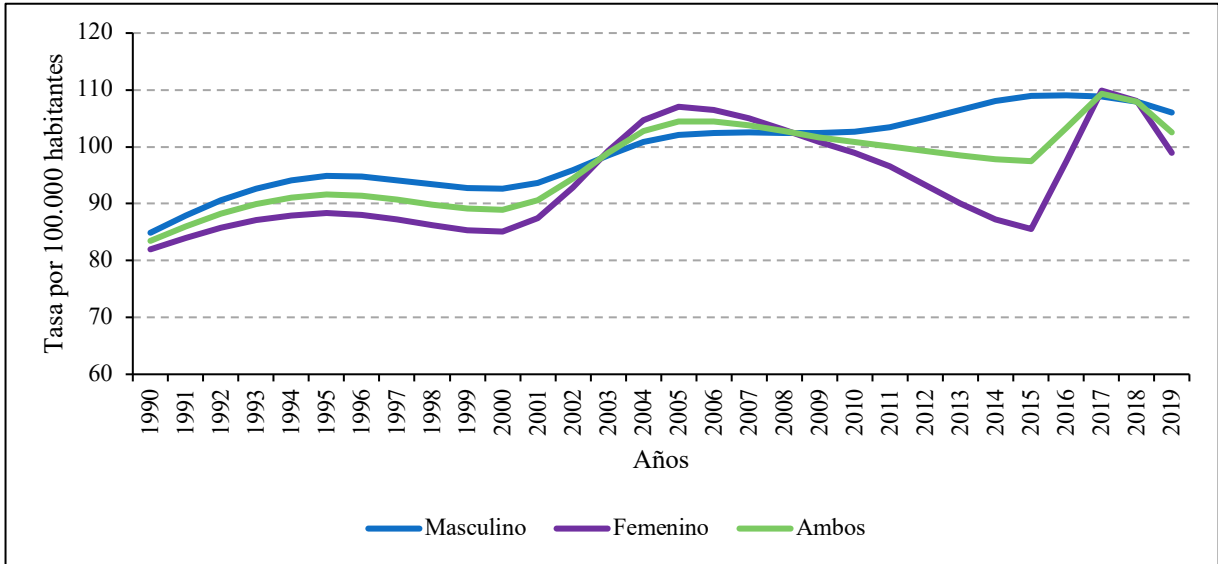


Figura. No. 6 Tasa de prevalencia precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos extraídos del IHME (43).

En la figura se determina la tasa de prevalencia precoz por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma. Como se puede visualizar hay un predominio a la alta a lo largo del periodo de estudio. El sexo masculino es el que presenta mayor tasa de prevalencia, demostrando su tasa más alta en el año 2016 con 109,04 por cada 100.000 habitantes. En el sexo femenino ocurre un fenómeno distinto ya que hay una prevalencia al alta, hasta el año 2005 con 107,00 por 100.000 habitantes, y luego hace una caída progresiva llegando a su punto más bajo luego de este pico en el año 2015 con 85,55 por 100.000 habitantes. De igual manera en ambos sexos hay una tendencia al alta, finalizando en el 2019 con 102,54 por 100.000 habitantes.

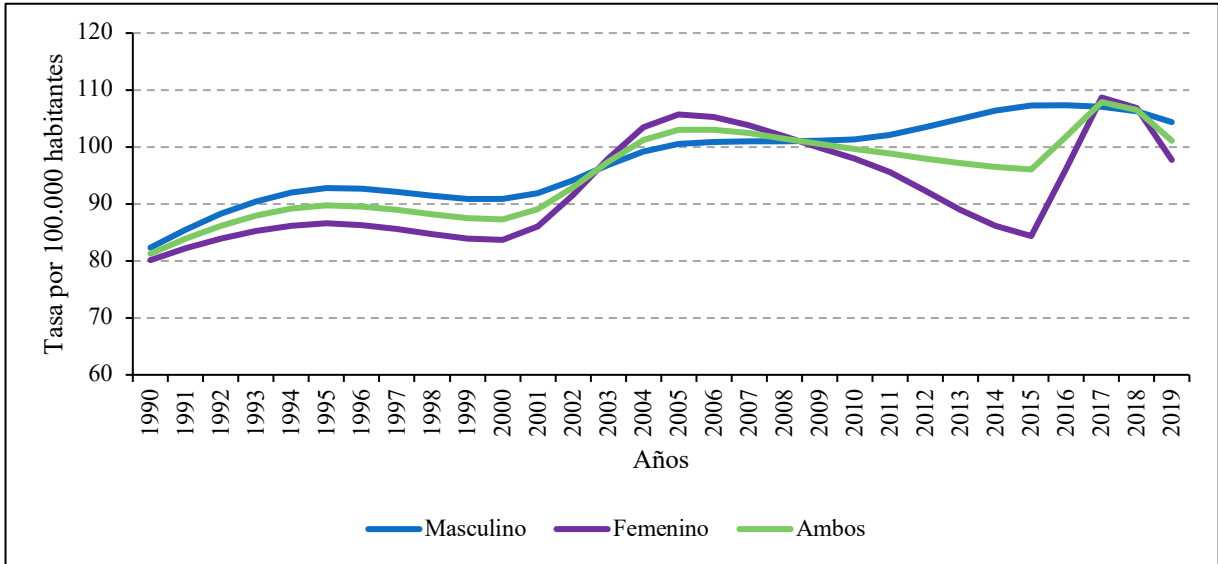


Figura. No. 7 Tasa de prevalencia tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos extraídos del IHME (43).

En la figura se determina la tasa de prevalencia tardía por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma. Como se puede visualizar hay un predominio a la alta a lo largo del periodo de estudio. El sexo masculino es el que presenta mayor tasa de prevalencia, demostrando su tasa más alta en el año 2016 con 107,32 por cada 100.000 habitantes. En el sexo femenino ocurre un fenómeno distinto ya que hay una prevalencia al alta, hasta el año 2005 con 105,71 por 100.000 habitantes, y luego hace una caída progresiva llegando a su punto más bajo luego de este pico en el año 2015 con 84,39 por 100.000 habitantes. De igual manera en ambos sexos hay una tendencia al alta, finalizando en el 2019 con 101,13 por 100.000 habitantes.

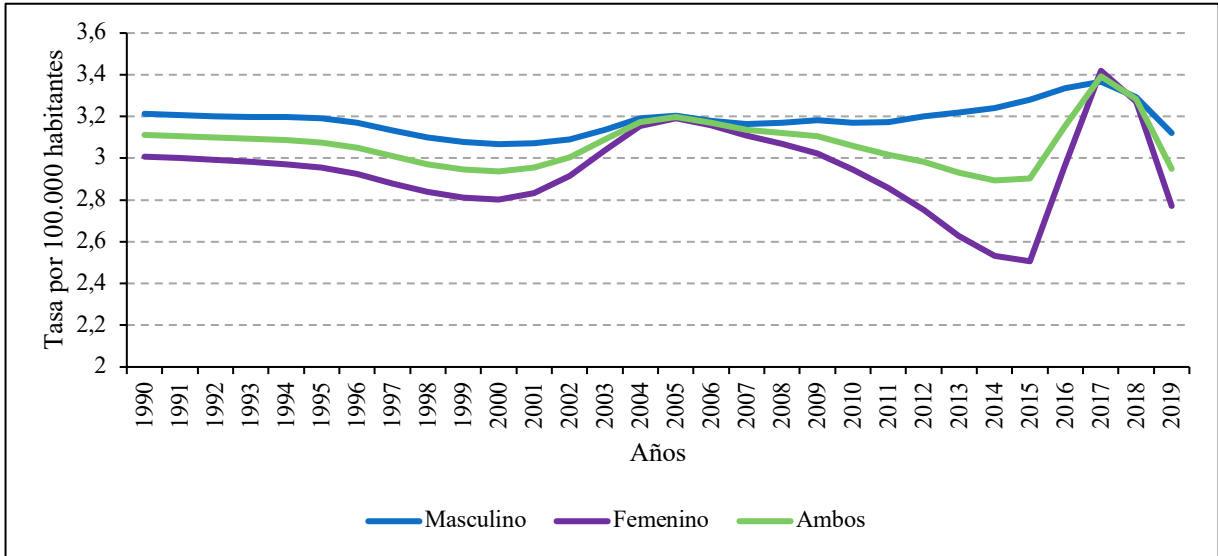


Figura. No. 8 Tasa de incidencia por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en el grupo etario de neonatos masculinos, femeninos y ambos sexos en Costa Rica durante el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos extraídos del IHME (43).

El gráfico muestra la tasa de incidencia por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma en todo el periodo neonatal. Se muestra una tendencia constante, sin embargo, el sexo masculino es el que presenta mayor incidencia, con su punto más alto en el año 2017 con 3,36 por cada 100.000 habitantes. En el sexo femenino se ve una mayor fluctuación con su punto mínimo en el 2015 con 2,50 por cada 100.000 habitantes y solo dos años después se visualiza su punto máximo en el 2017 con 3,41 por cada 100.000 habitantes. En ambos sexos es una tendencia constante, presentando al final del periodo de estudio en el 2019 una incidencia de 2,95 por cada 100.000 habitantes.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN

La encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica, al ser la causa más común de lesión perinatal en los recién nacidos de término, hace que esta investigación se dirija a comprender los indicadores de mortalidad y carga de la enfermedad, por encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica en el periodo comprendido entre 1990 al 2019.

Esta patología representa aproximadamente un millón de muertes a nivel mundial. Se analiza la mortalidad en Costa Rica donde los resultados obtenidos en la investigación evidencian que, la tasa de mortalidad precoz al final del estudio presenta una gran mejoría con respecto al inicio del periodo de estudio en 1990, esto se le atribuye a múltiples causas como lo es la implementación de los EBASIS a nivel nacional en el periodo de 1994 a 1998 por el Dr. Fernando Marín Rojas, como parte del Componente de Readecuación del Modelo de Atención de la Reforma del Sector Salud (44), el servicio de atención a nivel primario colabora directamente de manera beneficiosa, al dar el espacio para el inicio del control prenatal temprano e identificar posibles factores modificables que ayudan al desarrollo fetal y bienestar materno. De igual manera en 1990 se empieza el programa de tamizaje neonatal de enfermedades metabólicas congénitas en Costa Rica y esto contribuye al descarte de otras posibles enfermedades siendo de mayor facilidad la identificación de otras causas patológicas (45).

Así mismo, desde el 5 de agosto de 1974 se implementa la ley 5376 del código de familia, donde el artículo 144 se refiere a la patria potestad y define que “la potestad del personal médico o facultativo se antepone o prevalece antes que la de los padres en caso de que peligre la salud o vida del menor”. Esta ley faculta al personal médico a actuar en cualquier situación, evitando que posibles casos no obtuvieran la atención adecuada (46) (47). De igual manera, en el capítulo IV del Código de la Niñez y la Adolescencia, Ley N°7739, artículo 41, se describe el derecho a

la atención médica, donde “Las personas menores de edad gozarán de atención médica directa y gratuita por parte del Estado”, así atendiendo en forma inmediata el servicio que se requiera sin discriminación de raza, genero, condición social ni nacionalidad (48).

Con el paso de los años hay grandes avances en la terapia de la encefalopatía neonatal, y un pilar fundamental es la hipotermia terapéutica que en la década de 1950 y 1960 se proponen como alternativa terapéutica y muestran avances significativos, lográndose que hoy en día existan criterios definidos y se administre de manera óptima a los neonatos que la necesiten, así aumentando las tasas de supervivencia.

Al comparar la tasa de mortalidad precoz versus la tasa de mortalidad tardía, los resultados muestran que a pesar de la mejoría continua como se describe en el año 2008 en donde se alcanzan las cifras más bajas con 124,05 por cada 1000 habitantes, luego hay un nuevo aumento a partir del año 2009 hasta el final del estudio, haciendo que se planteen diversas hipótesis. La primera plantea que se puede deber a que, al tamizar correctamente otras enfermedades, por lo tanto, se podía identificar con mayor facilidad la EHI, por lo que en la tasa de mortalidad precoz se daría evidencia de la funcionalidad de esta prueba, sin embargo, al llegar a la mortalidad tardía siguen prevaleciendo las causas no identificables o de difícil manejo de la patología en sí. La segunda hipótesis incluye uno de los factores humanos, como lo es el médico que evalúa al neonato, ya que, debido a falta de una herramienta diagnóstica clara o estandarizada en el sistema de salud costarricense, podría tener una evaluación diferente y no ser abordada de la manera más eficaz, dándose más muertes a largo plazo. Como ultima hipótesis, estudios reportan que pacientes sometidos a la hipotermia terapéutica tienen una mortalidad del 20-30% (49), esto lo respalda un estudio hecho en Costa Rica en el 2017 donde correlaciona la mortalidad obtenida de este método terapéutico.

Esto coincide con lo descrito por Evans (11), quien menciona que “existe una clara evidencia de la relación inversa entre mortalidad neonatal y nivel de ingresos y escolaridad materna, por una parte, y mortalidad postneonatal y nivel de desarrollo de los servicios de salud, por la otra” (11). Estas diferencias permiten explicar en parte, los cambios en ambas tasas ocurridos a través del tiempo.

Para tener una perspectiva a nivel regional de los grandes avances que ha habido en la disminución de la mortalidad infantil en Costa Rica, se hace la referencia de un estudio llamado “Under-5 Mortality in Central America:1990-2016” que aborda el cambio en las tasas de mortalidad de menores 5 años (TMM5) para evaluar el estado de los países con respecto al Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS). Hace énfasis en el punto 3.2.1 donde se quiere lograr reducir, para el año 2030, las tasas de mortalidad en menores de 5 años a menos de 25 muertes por 1000 nacidos vivos en Centroamérica de 1990 a 2016. El estudio demuestra que hay 10 causas principales de muerte en el periodo de establecido, sin embargo, se mencionan las principales 4: enfermedades diarreicas que es la causa más importante de muerte en 1990 (311,1 por 100 000), seguidas de las infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB) (234,5 por 100 000), parto prematuro neonatal (188,1 por 100 000), defectos congénitos de nacimiento (83,4 por 100 000). 000), y encefalopatía neonatal por asfixia y traumatismos en el parto (73,2 por 100 000). Se hace la comparación con las causas de muerte más importantes en 2016 fueron IVRB (78,1 por 100 000), parto prematuro neonatal (68,1 por 100 000), malformaciones congénitas (60,7 por 100 000), encefalopatía neonatal por asfixia y traumatismos en el parto (35,6 por 100 000) (50).

Estos datos comprueban que la encefalopatía neonatal por asfixia y trauma en el año 1990 ocupa el puesto número cinco y en el año 2016 ocupa el puesto cuatro, por lo que a nivel regional

aumenta su prevalencia. Se muestra una diferencia con Costa Rica ya que mantiene en el puesto número cuatro por 26 años, como se puede evidenciar en la siguiente imagen.

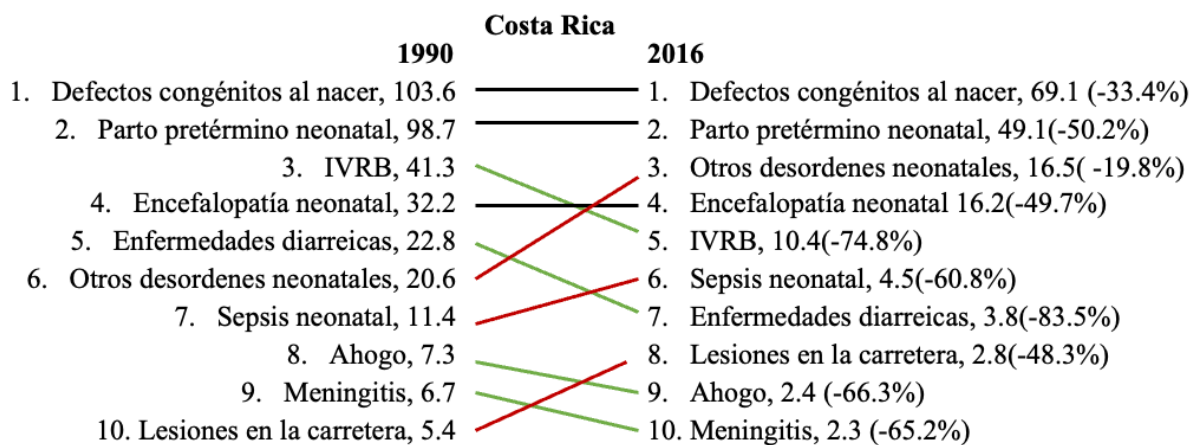


Figura. No. 9 Adaptado de Franz Castro, Under-5 Mortality in Central America: 1990–2016, 2021.

Los resultados del estudio demuestran que hay un gran cambio en la mortalidad de los menores de 5 años, disminuyendo en un 65% en el tiempo del estudio, sin embargo, Costa Rica se destaca como el país con las TMM5 más bajas. Esto se atribuye en parte a un sistema de salud más efectivo con énfasis en la cobertura universal de salud, que permite un mayor acceso a los servicios de salud pública a los sectores más desfavorecidos de la población. Al hacer la comparación con Guatemala, que tiene el PIB per cápita más bajo, este se mantuvo como el país con las TMM5 más altas en el estudio.

Incluso si se informaran disminuciones considerables de mortalidad en Guatemala, considerando factores como, los bajos niveles de cobertura de seguro, la disminución del gasto público en salud y la reducción de la disponibilidad geográfica de los servicios de atención médica en las comunidades rurales se evidenciarían reducciones menores en la mortalidad en comparación con los países de la región como lo es Costa Rica.

La cobertura en los servicios de planificación familiar y salud reproductiva con el enfoque de reducir la TMM5, se implementan por medio del EBAIS en Costa Rica, esto lleva a una atención cualificada en la atención del parto siendo directamente proporcional a la atención neonatal, lo que ejemplifica a la perfección las grandes mejores en Costa Rica versus el alcance a servicios de salud que hay en Centroamérica.

Al analizar la carga de la enfermedad precoz se denota que ha venido a la baja desde 1990, con algunas fluctuaciones en el periodo del 2014 al 2018, no obstante, en el 2019 se llega a su punto más bajo en todo el estudio. Esto se atribuye a los avances que ha habido terapias intervencionistas efectivas, que han disminuido la muerte prematura y actuar en el momento indicado para que se eviten secuelas neurológicas. Al analizar las múltiples variaciones de la tasa tardía en el contexto de la carga de la enfermedad, se asocia al mismo fenómeno que los planteados con la mortalidad. De igual manera si se analiza los años vividos con discapacidad (AVD) hay que tener en cuenta que aumentan por las secuelas asociadas al grado de hipoxia-isquemia que determinan el grado de discapacidad, como lo puede ser la parálisis cerebral, trastornos de alimentación y del lenguaje, trastornos visuales, pérdida auditiva, epilepsia, déficit cognitivo y problemas conductuales. Debido a esto es importante que exista un programa de seguimiento para los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica tras el alta de neonatología (51).

Al observar las tasas de prevalencia tanto precoz como tardía presenta un comportamiento prácticamente igual; ha habido un crecimiento paulatino con el paso de los años, presentando una disminución considerable en el año 2015, esto se podría atribuir con la implementación de criterios de clasificación neonatal, establecidos en el 2014 por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACGO), respaldado por la Academia Americana de Pediatría (AAP).

La incidencia presenta un comportamiento constante en el tiempo, con cambios paulatinos hacia la baja en el periodo del 2008 al 2015, después de este periodo sube abruptamente debido a la incorporación de los criterios mencionados anteriormente. Se presenta con la diferencia de que la incidencia sí muestra una disminución más marcada al final del estudio desde el año 2017, así proyectando cifras positivas de que en un futuro cercano va a seguir disminuyendo esta tasa.

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

1. Con base en la investigación se determinó que el comportamiento de la mortalidad y carga de la enfermedad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica en el periodo que abarca entre 1990 al 2019 ha sido variable con una tendencia a la baja. Las tendencias en la primera mitad del estudio fueron descendiendo, luego presentan un ascenso en el año 2008, lo cual puede ser debido a un correcto y mayor realización de tamizajes neonatales de enfermedades metabólicas congénitas y enfermedades cardíacas.
2. Se concluye que las tasas de mortalidad precoces tienen más tendencia hacia la baja, en comparación con las tasas de mortalidad tardía que aumentan en diferentes periodos del estudio.
3. Gracias al avance tanto en los servicios de atención primaria como a nivel hospitalario, Costa Rica logro disminuir la mortalidad en general, a causa de la encefalopatía neonatal de manera eficaz. La mortalidad disminuye por la excelente atención a nivel terciario en centros especializados.
4. La prevalencia del diagnóstico de encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma aumento en el periodo de estudio, aunque se observa una disminución abrupta en el año 2015, debido a la implementación de los criterios de estado neonatal, establecidos en el 2014 por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACGO), respaldado por la Academia Americana de Pediatría (AAP).
5. La incidencia se comporta de manera constante en la primera mitad del estudio, luego presenta fluctuaciones debido a los nuevos criterios diagnósticos implementados.

6. En comparación con otros países de Centroamérica, Costa Rica es el país que presenta las tasas más bajas de mortalidad por encefalopatía neonatal de la región.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Concientizar, educar e informar a las madres gestantes de asistir a su control prenatal para que, de manera óptima y eficaz, se pueda identificar factores de riesgo y subsanar una de las etiologías con factores modificables con mayor alcance en el sistema de salud costarricense.
2. Implementar una herramienta estandarizada de categorización crítica en los servicios de neonatología, para brindar terapia hipotérmica lo antes posibles, con el fin de reducir las discapacidades en los neonatos.
3. Capacitar al personal en el área hospitalaria de manera adecuada para recopilar los datos sobre la causa que llevo a la encefalopatía neonatal, y procurar un buen registro en los diagnósticos de egreso para así analizar cuáles son causas prevenibles y disminuir su incidencia.
4. Incluir a Costa Rica en la “Vermont Oxford Network”, la cual es una base de datos de neonatos alrededor del mundo, así sus participantes se benefician de los datos y análisis, los cuales transforman el cuidado intensivo de los neonatos.
5. Brindar a los niños con discapacidad post EHI un seguimiento adecuado y certero. Con un control continuo en el CENARE o algunos otros centros de atención a esta población infantil, así implementando una intervención temprana para una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demografía (CELADE) CLyCd. Tendencias recientes de la población de América Latina y el Caribe. Organización de las Naciones Unidas. 2019.
2. Salud OMdl. World Health Organization. [Online].; 2019 [cited 2022 Febrero 1. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
3. Alicia Valeria Baldeón Casquete MALC. Factores de riesgo y complicaciones de la encefalopatía neonatal en el desarrollo psicomotriz. Protocolo terapéutico. 2018.
4. A.G. Sandoval Karamian SMAKMEJMTVCiDMMCJW. Neonatal encephalopathy: Etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Agosto.
5. Raymand Pang AMRCMSSMNJR. Optimizing hemodynamic care in neonatal encephalopathy. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020 Julio.
6. S. McIntyre KBNSBMMLEMNB. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Julio.
7. Jackie Patterson KNEDDIDTACLBDKRobotNBSGaPC. Optimizing initial neonatal resuscitation to reduce neonatal encephalopathy around the world. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Junio.
8. Alcy R. Torres JDNCSSMMOP. Factores predominantes de encefalopatía neonatal: hipoxia e isquemia, un problema global. Fundación revista médica. 2019; 79(15-19).

9. Yoshinori Aoki TKMEKO. Short-term outcomes in infants with mild neonatal encephalopathy: a retrospective, observational study. *BCM Pediatrics*. 2021; 21.
10. Shankaran S. Neonatal Encephalopathy: Treatment with Hypothermia. *Journal of Neurotrauma*. 2009 Marzo; 26.
11. Evans-Meza R. Evolución de las tasas de mortalidad infantil en Costa Rica entre 1920 y 2009. *Acta Médica Costarricense*. 2015 Junio; 66-73.
12. INEC. Boletín Anual. Mortalidad Infantil y Evolución Reciente. 2005 Marzo; 2.
13. INEC. Indicadores demográficos 2019. 2020 Noviembre.
14. Datosmacro. Datosmacro. [Online].; 2019 [cited 2022 Febrero 3. Available from: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/natalidad/costa-rica>.
15. INEC. Mortalidad Infantil y Evolución Reciente 2021. 2021 Agosto; 1.
16. Evans-Meza R. Global Burden of Disease: a brief review of the most important aspects. *Revista Hispanoamericana de Ciencias de Salud*. 2015 Julio; 1(2).
17. Duque MOG. Carga de la enfermedad. *CES Salud Pública*. 2012 Diciembre; 3(2).
18. Gordis L. Epidemiología. In Elsevier , editor. *Epidemiología*. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 61-87.
19. salud OPdl. Organización Panamericana de la salud. [Online].; 2017 [cited 2022 Marzo 18. Available from: <https://www3.paho.org/relacsis/index.php/es/foros-relacsis/foro-becker-fci-oms/61-foros/consultas-becker/798-foro-becker-causas-basicas-de-mortalidad>.

20. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. In Vries LSd, editor. Handbook of Clinical Neurology.: Elsevier ; 2018. p. 57-71.
21. Tan S. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. UptoDate. 2022 Febrero.
22. Pedro Juan Cullen Benítez ESR. Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato. Revista mexicana de pediatría. 2009 Agosto; 76(4).
23. Piñeros Juan Gabriel TGSCEE. Consenso de expertos, diagnóstico, manejo, monitoreo, y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, ecefalopatía hipóxico isquémica e hipotermia terapéutica. Asociación Colombiana de Neonatología. 2021 Febrero; 1.
24. Network VO. Vermont Oxford Network. [Online].; 2022 [cited 2022 Mayo 17. Available from: <https://public.vtoxford.org/>.
25. Saima Aslam TSEJM. Neonatal Encephalopathy: Need for Recognition of Multiple Etiologies for Optimal Management. Frontier in Pediatrics. 2019 Abril; 7(142).
26. A.A Penn PWLFCJARRMDSKBNNBSGaPC. Placental contribution to neonatal encephalopathy. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Agosto;(101276).
27. Joanne O. Davidson FGPGAJG. Update on mechanisms of the pathophysiology of neonatal encephalopathy. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Julio.
28. Jeffrey B. Russ RSCG. Neonatal Encephalopathy: Beyond Hypoxic- Ischemic Encephalopathy. NeoReviews. 2021 Marzo; 22(3).

29. Maria de Lourdes Lemus-Varela ASGGBRDAFVLRMVNNOBAGA. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. NeoReviews. 2016 Setiembre.
30. Papazian O. Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. Actualización en neurología infantil V. 2018; 78(II).
31. Yiong Wiong PW. Therapeutic interventions for fetal inflammatory response syndrome (FIRS). Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020;(101112).
32. Eunjung Jung RRLYRDPJMCRPAMLPP. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020 Octubre;(101146).
33. Jonathan Muraskas LASA. FIRS: Neonatal considerations. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020 Agosto;(101142).
34. Tita ATN. Intraamniotic infection (clinical chorioamnionitis). UptoDate. 2022 Marzo.
35. Wu Y. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. Uptodate. 2022 Febrero.
36. Alistair J. Gunn ARLNJRJDBMTGWLB. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. Pediatric RESEARCH. 2018 Enero; 8(1).
37. Floris Groenendaal FvB. Perinatal asphyxia in term and late preterm infants. UptoDate. 2022 Marzo.

38. Mohamed El-Dib ESECHAcladINBSGaPC. Challenges in respiratory management during therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Junio;(101263).
39. Jeffrey L. Segar VYLCMWHDTSDJAcladINBSGaPC. Fluid management, electrolytes imbalance and renal management in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Junio;(101261).
40. E.F. Pinchefsky JSSBEWYTCGladINBSGaPC. Nutrition and management of glycemia in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Julio;(11268).
41. Danielle R. Rios ALGMSKMKPVRLKASSLREG. Hemodynamic optimization for neonates with neonatal encephalopathy caused by a hypoxic ischemic event: Physiological and therapeutic considerations. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Agosto;(101277).
42. Eman Isweisia CMMTHMSVNMFNZZUSAECEJM. Haematological issues in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. Elsevier, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2021 Julio;(101270).
43. Evaluation IfHMa. Institute for Health Metrics and Evaluation. [Online].; 2022 [cited 2022 Abril 29. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
44. Fuentes MV. Seminario Universidad. [Online].; 2013 [cited 2022 Agosto 3. Available from: <https://historico.semanariouniversidad.com/opinion/el-origen-los-ebais-en-costa-rica/>.

45. Andrea Coronado Rojas GMJ, Venegas JM, Quesada LV, Hou MY. Tamizaje neonatal. *Revista UCIMED*. 2018 Junio; 2(3).
46. Sistema Costarricense de Información Jurídica. [Online].; 2019 [cited 2022 Agosto 3]. Available from: http://www.pgrweb.go.cr/scij/busqueda/normativa/normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=970.
47. Carlos de Céspedes MSRTGAASLR. Evolution and Innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Scielo*. 2004 Septiembre; 52(3).
48. Sistema Costarricense de Información Jurídica. [Online].; 1998 [cited 2022 Octubre 31]. Available from: http://www.pgrweb.go.cr/scij/busqueda/normativa/normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC¶m2=1&nValor1=1&nValor2=43077&strTipM=TC&lResultado=4&strSelect=s el.
49. Chaves MCS. Descripción de los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica tratados con hipotermia corporal total, ingresados al hospital nacional de niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" de Junio 2016 a Junio 2017. San José: Ciudad universitaria Rodrigo Facio, Hospital Nacional de Niños; 2017.
50. Franz Castro ABLGIMVOPOP. Under-5 Mortality in Central America: 1990–2016. *Pediatrics*. 2021 Septiembre; 147(1).
51. M. Martínez-Biarge DBAGASSyGdTdHdlSEdN. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Anales de pediatría*. 2013 Junio; 81(1).

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists/Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos.

AAP: American Academy of Pediatrics/ Academia Estadounidense de Pediatría.

ATP: Trifosfato de Adenosina.

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad.

AVD: Años de vida Vividos con Discapacidad.

AVP: Años de Vida Perdidos por muerte prematura.

BGT: Lesión de los Ganglios basales.

CA: Corioamnionitis aguda.

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.

CMV: Citomegalovirus.

EEG: Electroencefalografía.

ECM: Errores congénitos del metabolismo.

EHI: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

EN: Encefalopatía Neonatal.

FIRS: Fetal Inflammatory Response Syndrome.

GABA: Ácido Gamma Aminobutírico.

HNC: Hiperglicemia No Cetósica.

HT: Hipotermia Terapéutica.

IHME: Institute for Health Metrics and Evaluation.

IL: Interleucina.

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica.

IVRB: Infecciones de Vías Respiratorias Bajas.

MPV: Mala perfusión vascular fetal.

MPVM: Mala perfusión vascular materna.

NPT: Nutrición Parenteral Total.

NSB: Nivel Socioeconómico Bajo.

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ON: Óxido Nítrico.

PCR: Reacción de cadena polimerasa.

PC: Parálisis cerebral.

PT: Tiempo de Protombina.

PTT: Tiempo parcial de tromboplastina.

SIADH: Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética.

SIBEN: Sociedad Iberoamericana de Neonatología.

TMM5: Tasas de Mortalidad Menores de 5 años.

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

VC: Villitis crónica.

CARTA DEL TUTOR

San José, 6 setiembre 2022

Señores
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante **Daniela Zúñiga Quesada**, cédula de identidad número 117500125 me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“Mortalidad y carga de la enfermedad de la encefalopatía neonatal debido a asfixia y trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019”** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	28%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	19%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	19%
	TOTAL		96%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,

**Julia Fernandez
Monge**  Firmado digitalmente por
Julia Fernandez Monge
Fecha: 2022.09.06
00:03:54 -06'00'

Dra. Julia Fernández Monge
Cedula 104630302
Código Médico 2114

CARTA DEL LECTOR

San José, 8 de noviembre 2022.

**Carrera de Medicina y Cirugía
Universidad Hispanoamericana**

Estimados señores:

La estudiante **Daniela de los Ángeles Zúñiga Quesada**, cédula de identidad **1-1750-0125**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“MORTALIDAD Y CARGA DE LA ENFERMEDAD DE LA ENCEFALOPATÍA NEONATAL DEBIDO A ASFIXIA Y TRAUMA POR NACIMIENTO EN COSTA RICA DE 1990-2019”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

En mi calidad de lector, he verificado que se han hecho correcciones indicadas durante el proceso de lectoría y he evaluado aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones. En el proceso con el filólogo se debe de corregir aspectos de redacción.

Por consiguiente, se avala el traslado al proceso de lectura al filólogo(a).

Atentamente,

JORGE DAVID
BUSTOS
ALVAREZ (FIRMA)

Firmado digitalmente por
JORGE DAVID BUSTOS
ALVAREZ (FIRMA)
Fecha: 2022.11.08
14:32:17 -06'00'

Jorge David Bustos Álvarez
Cédula identidad 1-1030-0494
Carné Colegio Profesional MED9184

DECLARACIÓN JURADA

Yo Daniela de los Ángeles Zúñiga Quesada, cédula de identidad 117500125, en condición de egresado de la carrera de medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura titulado **Mortalidad y Carga de la Enfermedad de la Encefalopatía Neonatal debido a Asfixia y Trauma por nacimiento en Costa Rica de 1990-2019** es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derechos Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que estos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 15 de Diciembre del 2022.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Daniela Zúñiga Quesada', is written over a light blue grid background.

DANIELA ZÚÑIGA QUESADA

117500125

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, 15 de Diciembre 2022

Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Daniela Zúñiga Quesada con número de identificación 117500125 autor (a) del trabajo de graduación titulado: Mortalidad y Carga de la Enfermedad de la Encefalopatía Neonatal debido a Asfixia y Trauma por nacimiento en costa rica de 1990-2019, presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar por el título del grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía; SI (SI / NO) autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



117500125
Firma y Documento de Identidad