

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**DESHIDROGENASA LÁCTICA Y
CREATININFOSFOQUINASA COMO PREDICTORES
DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA
EN NEONATOS A TÉRMINO**

KARLA JANETH CABRERA VÁSQUEZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Enero 2017



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.129.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Karla Janeth Cabrera Vásquez

Carné Universitario No.: 100021347

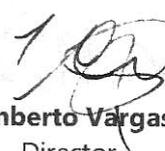
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **DESHIDROGENASA LÁCTICA Y CREATININFOSFOQUINASA COMO PREDICTORES DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA EN NEONATOS A TÉRMINO**

Que fue asesorado: Dra. Aida María Troncony Maltés MSc.

Y revisado por: Dr. Willy Leonel Menéndez Nieves MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 23 de noviembre de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Ciudad de Escuintla, 10 de Octubre de 2016

Doctor
Willy Leonel Menéndez Nieves
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital Nacional de Escuintla
Presente.

Respetable Dr. Willy Menéndez:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **KARLA JANETH CABRERA VÁSQUEZ** carné **100021347**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula **“DESHIDROGENASA LACTICA Y CREATININFOSFOQUINASA COMO PREDICTORES DE ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA EN NEONATOS A TERMINO”**.

Luego de la asesoría, hago constar que la **Dra. Cabrera Vásquez**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Aida María Troncony Maltés
MSc EN PEDIATRIA
COLEGIADO 15,071

Dra. Aida María Troncony Maltés, Msc.
Asesor de Tesis

Ciudad de Escuintla, 13 de Octubre de 2016

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Programa de Maestrías y Especialidades
Presente.

Respetable Dr. Luis Ruiz:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **KARLA JANETH CABRERA VASQUEZ** carné **100021347**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula **“DESHIDROGENASA LACTICA Y CREATININFOSFOQUINASA COMO PREDICTORES DE ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA EN NEONATOS A TERMINO”**.

Luego de la revisión, hago constar que la **Dra. Cabrera Vásquez**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Willy Leonel Menéndez Nieves
PEDIATRIA
COL. Y.M.D. 4328

Dr. Willy Leonel Menéndez Nieves , Msc.
Revisor de Tesis

RESUMEN

Objetivos: Determinar la utilidad de los niveles de deshidrogenasa láctica y creatininfosfoquinasa como predictor de encefalopatía hipóxico isquémica en recién nacidos a término. Determinar el tipo de encefalopatía hipóxico isquémica predominante. Determinar el hallazgo Clínico más frecuente según el tipo de encefalopatía presentada

Metodología: Estudio descriptivo longitudinal que tomara por objeto de estudio los recién nacidos atendidos en el departamento de pediatría del hospital nacional de Escuintla durante enero-diciembre 2014, evaluando valores de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatininfosfoquinasa (CPK) en bioquímica sanguínea tomada de rutina en el servicio de neonatología y realizando una evaluación clínica posterior hasta 72 horas, en busca de evidencia de algún grado de encefalopatía hipoxico isquémica(HIE). **Resultados:** Se realizaron diagramas de dispersión y correlaciones lineales, encontrando para la relación LDH-HIE un valor r 0.20 y para la relación CPK-HIE un valor r 0.27. El 33%, 29% y 38% de los pacientes presentaron encefalopatía hipoxica grado I, II Y III respectivamente. El hallazgo más frecuente para encefalopatía grado I fue el nivel de conciencia hiperalerta y tono muscular normal en el 100% de los casos. Para encefalopatía grado II el hallazgo más frecuente fue hipotonía muscular para el 100% de los casos y en encefalopatía grado III el hallazgo más frecuente fue coma, flacidez y ausencia de reflejos de succión y moro en el 100% de los pacientes. **Conclusiones:** No existe relación entre los valores bioquímicos de LDH ni de CPK en relación al desarrollo de algún grado de encefalopatía hipoxico isquémica.

PALABRAS CLAVE: Asfixia perinatal, encefalopatía hipoxico isquémica, deshidrogenasa láctica y creatininfosfoquinasa.

INDICE

I. INTRODUCCION	5
II. ANTECEDENTES	6
1. ASFIXIA PERINATAL	7
1.2 BIOQUIMICA DE ASFIXIA PERINATAL	8
2. ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA	10
3. MARCADORES BIOQUIMICOS	11
III. OBJETIVOS	13
IV. MATERIAL Y METODOS	14
4.1 TIPO DE ESTUDIO	14
4.2 UNIDAD DE ANALISIS	14
4.3 POBLACION Y MUESTRA	14
4.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	
4.5 INSTRUMENTOS A UTILIZAR PARA RECOLECTAR Y REGISTRAR LA INFORMACION	15
4.6 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACION	15
4.7 PLAN DE ANALISIS	15
4.8 RECURSOS	16
4.9 ASPECTO ETICO	
4.10 DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	16
V. RESULTADOS	18
VI. DISCUSION Y ANALISIS	25
6.1 CONCLUSIONES	30
6.2 RECOMENDACIONES	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	32
VIII. ANEXOS	36

I. INTRODUCCION

La encefalopatía hipóxica isquémica (HIE) es una patología que produce secuelas neurológicas a largo plazo y se asocia a altas tasas de morbi-mortalidad. En Guatemala, según datos del 2008 publicados por el ministerio de salud pública y asistencia social, asfixia al nacimiento figura como quinta causa de mortalidad en la población neonatal ⁽¹⁾. Asfixia perinatal ha sido ampliamente reconocida como predisponente para el desarrollo de HIE.

En la actualidad existen diversas medidas que se han estudiado demostrando efectos neuro protectores significativos⁽²⁾ derivado de esto surge la importancia de contar con marcadores accesibles, disponibles rápidamente que cuenten con sensibilidad para ser usados como predictores para identificar pacientes susceptibles al desarrollo de HIE.

En los casos de HIE se produce daño tisular debido a hipoxia asociada a perfusión tisular inadecuada, esto repercute en un daño multiorgánico distribuyendo el gasto cardiaco privilegiando cerebro, corazón y suprarrenales disminuyendo el aporte en órganos como hígado, piel y músculos, órganos en los que se encuentra de manera predominante la deshidrogenasa láctica (LDH), una enzima del metabolismo intermedio catalizadora intracelular siendo su presencia indicativo de lesión celular.⁽³⁾ Así mismo la creatinfosfoquinasa (CPK) es una enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía desde el fosfato de creatina, principal depósito de almacenamiento energético en el músculo en reposo, a la adenosina difosfato⁽³⁾. Si bien se halla en altas concentraciones en el tejido muscular esquelético y cardíaco, se la encuentra igualmente, aunque en menores concentraciones, en el cerebro y otros órganos siendo su elevación indicativo de daño a estos niveles.⁽⁴⁾ En la actualidad no se poseen datos sobre registro de HIE en la unidad de neonatología

El principal objetivo es determinar la utilidad de los niveles de LDH y CPK como predictores de encefalopatía hipóxica isquémica en los recién nacidos a término. El estudio se realizó evaluando expedientes clínicos sin tomar parte en el tratamiento bajo el que se encontrara el paciente en ese momento. Los datos recabados fueron analizados con regresiones lineales para determinar si existía relación entre las variables encontrando para HIE/LDH un R^2 de 0.21 y para HIE/CPK un R^2 de 0.33.

II. ANTECEDENTES

1. ASFIXIA PERINATAL

Se puede definir como la agresión producida al feto o al recién nacido por la falta de oxígeno o perfusión tisular inadecuada. ⁽⁵⁾ La asfixia perinatal afecta todos los órganos y sistemas en diverso grado de intensidad. Es el sistema nervioso central donde se produce la injuria más relevante por sus consecuencias en cuanto a mortalidad y secuelas. El daño causado por la asfixia dependerá en último término de la medida en que se altere la entrega de oxígeno a los tejidos.

Según datos de la OMS las tres principales causas de muerte de recién nacidos en el mundo son las infecciones, prematuridad y la asfixia perinatal. ⁽⁶⁾

Según la asociación americana de pediatría, se define por:

1. Apgar 0-3 en los primeros 5 minutos
2. Acidosis fetal de muestra tomada de cordón umbilical PH <7.0
3. Manifestaciones neurológicas
4. Signo sistémicos multiorgánicos

La asfixia produce alteraciones principalmente en la fisiología respiratoria y circulatoria. Como consecuencias de ellas disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos y se altera el metabolismo y funcionamiento celular. El pronóstico es difícil de precisar.

Las secuelas más características son la parálisis cerebral, convulsiones, retardo psicomotor y déficit perceptuales.

El puntaje de apgar introducido desde 1952 por Virginia Apgar es sin duda una herramienta utilizada a nivel mundial para la evaluación de los recién nacidos y que con la instrucción correcta es un elemento fiable sobre el estado del paciente.

Esta escala evalúa 5 parámetros en dos distintos momentos, la primera evaluación se realiza al minuto de vida y la segunda a los 5 minutos. Evalúa frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración, asignando a cada uno un puntaje de 0-2. (Ver anexos) de ambas mediciones la segunda es la que mejor determinada la sobrevivencia del paciente.

En febrero del año 2001, Brian Casey y colaboradores realizaron en el hospital Parkland en Dallas un estudio donde incluyeron a 132,228 pacientes neonatos a término, concluyendo que el riesgo de muerte de un paciente a término con un Apgar de 0-3 en los primeros 5 minutos era 8 veces más alto que un niño con valores de pH en gasometría del cordón umbilical de 7.0 menos ⁽⁶⁾

1.2 BIOQUÍMICA DE LA ASFIXIA PERINATAL

Es importante reconocer que existen factores que determinan la susceptibilidad de desarrollar asfixia perinatal o neonatal. Entre estos determinantes se incluyen la composición lipídica de las membranas celulares cerebrales, la tasa de peroxidación que sufren estos lípidos, la presencia de defensas antioxidantes, el desarrollo y modulación de neurotransmisores excitatorios y sus receptores como lo es el receptor NMDA que juega un rol importante y los mecanismos que favorecen la entrada de calcio a nivel celular. ⁽⁷⁾

En condiciones normales la fosforilación oxidativa y la producción de fosfatos de alta energía, principalmente ATP, se llevan a cabo mediante procesos que requieren uso de oxígeno para su funcionamiento, sin embargo en condiciones de hipoxia el costo metabólico de la producción de ATP se ve incrementado llevando a un desbalance en las cantidades de energía que se aportan a cada órgano, suprimiendo a las células del tejido cerebral de componentes para realizar los procesos dependientes de energía a nivel neuronal y de la glía. ⁽⁷⁾

EXCITOTOXICIDAD

El decremento en las concentraciones de ATP conduce a despolarización de la membrana celular así como a una disrupción en los canales iónicos dependientes de voltaje, lo que permite que grandes cantidades de calcio ingresen al citosol, iniciando la liberación de neurotransmisores principalmente glutamato mismo que activa los receptores NMD, esta activación a su vez contribuye a aumentar el flujo de calcio a nivel intracelular. Cuando el flujo intracelular de calcio pierde su balance la activación de fosfolipasas, proteasas y endonucleasas resulta en daño nuclear, de órganos y disrupción de la membrana celular, todo esto precipitado por la hipoxia tisular. ⁽⁷⁾

La necrosis es uno de los mecanismos de muerte celular que se pueden producir secundario a hipoxia o isquemia cerebral. La apoptosis parece acelerarse tras insultos hipoxico-isquémicos, principalmente en los días hasta semanas des pues del insulto, esto mediado por el incremento en la actividad de las caspasas.

RECEPTORES NMDA

Es conocido el rol del glutamato como principal neurotransmisor y aminoácido excitatorio, contribuye a una gran cantidad de procesos como la sinaptogénesis, la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria así mismo con la neuro degeneración y la lesión producida por hipoxia. Estos deletreos efectos del glutamato se encuentran mediados por la respuesta de su receptor los NMDA que son mediadores principalmente presentes en el cerebro inmaduro debido a la sobreexpresión en estos comparados con un cerebro adulto.⁽⁷⁾

Farmacológicamente los receptores NMDA poseen un sitio de unión de reconocimiento para el neurotransmisor, que une glutamato; un sitio coactivador que liga glicina; un sitio dependiente de voltaje que liga magnesio; un sitio inhibitorio para cationes divalentes que liga zinc.

Estudios han demostrado dos distintos sitios de unión que reconocen al glutamato, uno agonista y el otro antagonista. El receptor NMDA se encuentra asociado con un canal selectivo para iones que regula el sodio, potasio y calcio. Inactivo este canal bloqueado en una manera dependiente de voltaje, la unión de glutamato con su receptor NMDA permite la entrada de calcio a nivel intracelular. Esta entrada de calcio se cree es la responsable del inicio tanto de la plasticidad inducida por los receptores NMDA y el glutamato, así como la excitotoxicidad comentada previamente. (7)

2. ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA (HIE)

Es un síndrome clínico, que se caracteriza por un conjunto de signos de gravedad variable: dificultad para iniciar o sostener la respiración, deterioro del estado de alerta y la capacidad para despertar, alteración del tono muscular, de las respuestas motora y de la

excitabilidad, con frecuencia convulsiones. Se produce como consecuencia de hipoxemia arterial, isquemia cerebral o concurrencia de ambas. (8).

La patogenia de HIE es un proceso que evoluciona en varias fases.

La fase inmediata de reperfusión, sucede al reinstaurarse la circulación cerebral se restaura el metabolismo energético celular aproximadamente 30 minutos con resolución de la despolarización aguda neuronal inducida por la hipoxia así como edema cerebral. A continuación progresa a la fase latente, en la cual el paciente puede tener un metabolismo energético oxidativo casi normal, pero manifiesta depresión de la actividad electroencefalográfica y disminución del flujo sanguíneo cerebral, esta fase se asocia con el inicio de la cascada bioquímica intracelular que lleva a lesión neuronal. Está demostrado que la hipoxia cerebral produce un aumento en la entrada de calcio a los núcleos neuronales, lo que conduce a la activación de los mecanismo nucleares dependientes de calcio y activa cascadas de muerte programada. Finalmente el proceso evoluciona a una fase de deterioro secundario a la que se asocian convulsiones, edema citotóxico y acumulo extracelular de citocinas excito tóxicas, fallo del metabolismo oxidativo y muerte celular. (9)

Cabe hacer la aclaración de la diferencia entre asfixia perinatal y HIE, pues aunque están íntimamente relacionadas, no son similares. La asfixia es causa, mientras que la HIE es el efecto.

Se describe que puede producirse HIE ante parto (20%), intraparto (30%), ambas (35%) e incluso postparto (10%) (7)

Sarnat y Sarnat en 1976 distinguieron tres etapas de encefalopatía; denominándolas Grado I (leve), Grado II (moderada), Grado III (severa). Encontraron que los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica leve o moderada y cuyo examen neurológico se documentó normal en el lapso de uno a cinco días aumentaron sus probabilidades de tener un desarrollo neurológico normal a la edad de un año, los niños con encefalopatía moderada y cuyo examen neurológico permaneció anormal durante más de siete días o cuyos electroencefalogramas no volvieron a la normalidad después de siete días tenían importantes discapacidades a la edad de un año, y los recién nacidos con encefalopatía grave bien murieron o mostraron alteraciones neurológicas graves a la edad de un año. (10)

Las distintas secuelas neurológicas que se observan después de una noxa asfíctica reflejan la localización, identidad y extensión de la población neuronal afectada. La injuria en los recién nacidos a término es difusa y multifocal por lo que las secuelas pueden ser más globales y variadas, expresándose en mayor riesgo de compromiso cognitivo-intelectual y aparición de síndromes epilépticos.

Los recién nacidos a término muestran mayor compromiso motor y del tono ya que el daño hipóxico isquémico sobre la corteza, tálamo, ganglios basales y tallo cerebral es más extenso y selectivo, todo lo cual puede expresarse clínicamente como una parálisis cerebral, la incidencia de cuadriplejía espástica aumenta con el compromiso de los ganglios basales y otras estructuras diencefálicas.

El tratamiento básicamente es de soporte, dirigido a las manifestaciones sistémicas, prestando especial atención a la situación ventilatoria, oxigenación, volumen sanguíneo, equilibrio acido-base y posibles infecciones. En las últimas décadas ha habido una explosión de estudios experimentales que han aclarado los mecanismos patogénicos de lesión neuronal secundaria a hipoxia. Así mismo se ha estudiado el efecto preventivo de lesión neuronal de muchos fármacos y productos químicos, un gran porcentaje de los cuales ha demostrado efecto neuroprotector ⁽²⁾

En 2005, Shankaran y colaboradores publicaron un estudio multicéntrico sobre el uso de hipotermia generalizada en el tratamiento de EHI. Se incluyeron 208 recién nacidos de más de 36 semanas de edad gestacional, con diagnóstico de HIE. Los pacientes se randomizaron antes de las 6 horas de vida en dos grupos, normotermia e hipotermia corporal de 33.5°C durante 72 horas producida por enfriamiento generalizado de todo el cuerpo. Siguió el desarrollo psicomotor hasta los 18-22 meses. La incidencia de muerte o discapacidad neurológica moderada o severa fue de 62% en el grupo control y de 44% en el grupo tratado con hipotermia. Los autores concluyeron que la hipotermia generalizada reduce el riesgo de muerte o discapacidad neurológica en recién nacidos con EHI moderada o severa. ⁽¹¹⁾

3. MARCADORES BIOQUIMICOS

La deshidrogenasa láctica (LDH) es una enzima del metabolismo intermedio presente en todas las células del organismo bajo cinco formas isoenzimáticas diferentes. Los distintos tejidos contienen diferentes cantidades y formas de esta enzima, así mientras corazón, riñón, cerebro y hematíes muestran un predominio de LDH1, las isoenzimas intermedias LDH2,3 Y 4 destacan en pulmón, bazo, glándulas endocrinas, nódulos linfáticos y plaquetas; la LDH5 se encuentra fundamentalmente en hígado y musculo esquelético.

(12,13).

Avalos-Huzar, et al en 1992 realizaron un estudio en el hospital de gineco obstetricia del instituto mexicano del seguro social con 20 recién nacidos enfermos con diagnóstico de asfixia perinatal y 20 recién nacidos sanos. El método consistió en la comparación entre casos y controles mediante pruebas de hipótesis entre las variables clínicas y enzimáticas. Para ellos los marcadores bioquímicos de hipoxia los más significativos fueron la CPK, la DHL Y la TGO, recomendándolos como marcadores de asfixia para realizar el diagnostico. (14)

Como marcadores de daño a otros órganos como criterio de asfixia perinatal rutinariamente en las salas de neonatología suelen monitorizarse las enzimas antes mencionadas así como distintos parámetros acorde al órgano investigado, por ejemplo se ha demostrado como marcador bioquímico para daño cardiovascular el uso de CK en su fracción MB, para daño renal el aumento de la creatinina, entre otros. (15)

En 2006 Mathias Karlsson, et al realizaron un estudio midiendo las concentraciones de enzimas hepáticas en recién nacidos a término con diagnóstico de asfixia perinatal, encontrando elevación de alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y LDH compatible con hepatitis hipóxica, así como una relación entre la lesión del SNC y hepática con una correlación significativa del patrón de elevación de enzimas hepáticas y la severidad de los síntomas neurológicos. (16)

En 2007 Sanat y cols, publicaron un estudio en el que midieron LDH y creatinfosfoquinasa su fracción mb (CK-MB) junto a otras enzimas para diferenciar neonatos asfixiados de los no asfixiados, encontrando una sensibilidad de 100% para LDH y especificidad de 100% para CKMB ambas para asfixia perinatal, concluyeron que la LDH es el mejor parámetro para diferenciar neonato asfixiado de no asfixiado (17)

Partiendo de la capacidad del corazón para redistribuir el flujo sanguíneo para proteger órganos ante el daño hipóxico, se produce en el organismo daño multisistémico, producto del cual las células dañadas producen determinadas enzimas al torrente sanguíneo, como es el caso de LDH y CPK, sin embargo existen muchas otras que han sido utilizadas como marcadores de asfixia perinatal.

La creatinfosfoquinasa es una enzima que se encuentra en concentraciones elevadas en el tejido muscular tanto esquelético como cardíaco y en menor concentración en otros tejidos. Se puede dividir en tres isoenzimas: MM, MB, y BB. Aunque inespecífica y son múltiples las patologías y situaciones que pueden elevarla acompañada del adecuado interrogatorio puede orientarnos al origen post asfíctico de dicho aumento. ⁽⁴⁾

III. OBJETIVOS

3.1 General

- 3.1.1 Determinar la utilidad de los niveles de deshidrogenasa láctica y creatininfosfoquinasa como predictor de encefalopatía hipóxico isquémica en recién nacidos a término.

3.2 Específicos

- 3.2.1 Determinar el grado de encefalopatía predominante en los recién nacidos a término que presentan signos de asfixia perinatal.
- 3.2.2 Determinar el hallazgo clínico más frecuente en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica grado I
- 3.2.3 Determinar el hallazgo clínico más frecuente en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica grado II
- 3.2.4 Determinar el hallazgo clínico más frecuente en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica grado III

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio

Descriptivo, retrospectivo, longitudinal

4.2 Unidad de Análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo

Hospital de Escuintla, área de recién nacidos

4.2.2 Unidad de Análisis

Estudio de laboratorios LDH, CPK, fichas clínicas

4.2.3 Unidad de Información

Recién nacidos que ingresan al área de unidad cuidados intensivo neonatal con diagnóstico de asfixia perinatal, que posteriormente desarrollaron HIE

4.3 Población y Muestra

4.3.1 Población

La población y muestra coinciden con 21 casos recopilados.

4.3.2 Muestra

Recién nacidos atendidos con diagnóstico de asfixia perinatal ingresados en hospital de escuintla de enero – diciembre 2014

4.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

Inclusión

- a. Edad Gestacional igual o mayor a 37 semanas
- b. Asfixia perinatal, definida por:
 - Apgar 0-3 a los 5 minutos
 - Necesidad de maniobras de reanimación neonatal con uso de ventilación a presión positiva antes del inicio de respiraciones espontaneas
- c. Desarrollo de algún grado de HIE, según criterios de sarnat

Exclusión

- a. Papelería Incompleta
- b. Fallecimiento dentro de las primeras 72 horas de vida
- c. Curso anormal del embarazo, considerado el que se presenta con trabajo de parto pre término o enfermedades maternas diagnosticada antes del embarazo que comprometan al feto
- d. Enfermedades neurológicas como traumatismos craneoencefálicos, fracturas, hematomas, malformaciones del sistema nervioso, cardiopatías y enfermedades neuromusculares del recién nacido
- e. Que no tengan pruebas bioquímicas LDH, CPK realizadas durante el estudio.

4.5 Instrumentos a utilizar para recolectar y registrar la información

- Instrumento de recolección de datos

Boleta elaborada por el investigador, recabando la siguiente información: fecha de nacimiento, valores de LDH Y CPK documentados y valoración posterior clasificando estado clínico del paciente según escala de sarnat

4.6 Procedimiento para la recolección de la información

Se realizó a través de la revisión del expediente clínico de cada paciente sujeto de investigación, no se realiza toma de muestras sanguíneas pues estas son actualmente tomadas como parte de abordaje del paciente con asfixia perinatal en la unidad de neonatología. A las 48-72 horas de vida se vuelve a evaluar expediente sobre la evolución del paciente, en busca de signos de encefalopatía Hipóxico Isquémica, los pacientes bajo ventilación mecánica sin respuesta motora, serán clasificados como sarnat 3

4.7 Plan de Análisis

Los datos recabados fueron tabulados y analizados en el programa Microsoft excel, calculando regresión lineal para las variables LDH-HIE/CPK-HIE y el R^2 .

Así mismo se presentan las gráficas correspondientes a los diagramas de dispersión de los datos analizados.

4.8. Recursos

- Estudiante del postgrado de pediatría del hospital de Escuintla
- Boletas de recolección de datos
- Computadora con programa de excell

4.9 Aspecto Ético

Los datos obtenidos en la investigación fueron confidenciales, se resguardo la integridad y seguridad del paciente al hacer la toma de muestra para hematólogías, estudio bioquímico, vigilando el bienestar del paciente.

4.10. Definición y Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Lactato Deshidrogenasa LDH	Enzima catalizadora presente en múltiples tejidos corporales	Valor de LDH en muestra tomada de sangre periférica a las 24 horas de vida	Cuantitativa	De razón	U/L
APGAR	Escala utilizada para evaluar el estado físico actual y el pronóstico neurológico del recién nacido, realizada al minuto y a los 5 minutos de vida	Puntaje registrado en la papeleta medido en una escala de 0 a 2 puntos cada ítem Frecuencia cardiaca, esfuerzo	Cuantitativa	De razón	Punto 0-10

		respiratorio, tono, irritabilidad y color			
Encefalopatía Hipóxico Isquémica HIE	Síndrome clínico transitorio caracterizado por signos de gravedad variable, con frecuencia asociado a convulsiones	Clasificación Clínica según escala de Sarnat	Categórica	Ordinal	Grados 1,2,3
Creatininfosfo qui Nasa	enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía a la adenosina difosfato	Valor de laboratorio tomado en una muestra de sangre periférica	Cuantitativa	De razón	U/L

V. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de la información obtenidos mediante el análisis de datos recopilados durante el trabajo de campo, corresponden a 21 pacientes sujetos de estudio, cada uno de ellos está identificado con los números ordinales de 1 al 21 respectivamente, sin ningún orden específico fueron ordenados al azar. Se representan mediante tablas y gráficas los datos encontrados para LDH, CPK, así como el porcentaje de cada grado de encefalopatía encontrado. Y En gráficos los diagramas de dispersión tanto para LDH-EHI como para CPK-EHI.

TABLA 1

Valores de lactato deshidrogenada

No.	LDH U/L	No.	LDH U/L
1	858	2	743
3	898	4	934
5	490	6	791
7	958	8	972
9	937	10	795
11	785	12	819
13	810	14	617
15	481	16	639
17	717	18	518
19	917	20	1231
21	484		

Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA 2

VALORES DE CREATININFOSFOQUINASA

CPK

No	CPK U/L	No	CPK U/L
1.	11243	12.	5371
2.	1147	13.	1352
3.	1110	14.	3217
4.	8303	15.	734
5.	795	16.	2587
6.	934	17.	571
7.	10437	18.	739
8.	972	19.	731
9.	2371	20.	4325
10.	934	21.	738
11.	1235		

Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA 3

FRECUENCIA DE TIPOS DE ENCEFALOPATIA

GRADO DE HIE	FRECUENCIA	%
I	7	33
II	6	29
III	8	38

Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA 4
 CARACTERISTICAS CLINICAS
 ENCEFALOPATIA GRADO I

PARAMETRO EVALUADO	PRESENTACION	FRECUENCIA	%
Nivel de conciencia	Hiper alerta o irritable	7	100
Tono	Normal	7	100
Postura	Ligera flexión distal	3	42
Reflejo de moro	Hipereactivo	3	42
Reflejo de succión	Débil	3	42
Pupilas	Midriasis	1	14
Convulsiones	Ausentes	6	85

Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA 5
 CARACTERISTICAS CLINICAS
 ENCEFALOPATIA GRADO II

PARAMETRO EVALUADO	PRESENTACION	FRECUENCIA	%
Nivel de conciencia	Letargia	2	33
Tono	Hipotonia	6	100
Postura	Fuerte flexion distal	2	33
Reflejo de moro	Débil, incompleto	2	33
Reflejo de succión	Débil, ausente	2	33
Pupilas	Miosis	0	0
Convulsiones	Frecuentes	4	66

Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA 6
 CARACTERISTICAS CLINICAS
 ENCEFALOPATIA GRADO III

PARAMETRO EVALUADO	PRESENTACION	FRECUENCIA	%
Nivel de conciencia	Estupor o coma	8	100
Tono	Flacidez	8	100
Postura	Descerebracion	3	37
Reflejo de moro	Ausente	8	100
Reflejo de succión	Ausente	8	100
Pupilas	Intermedias	2	25
Convulsiones	Frecuentes	4	50

Fuente: Boleta de recolección de datos

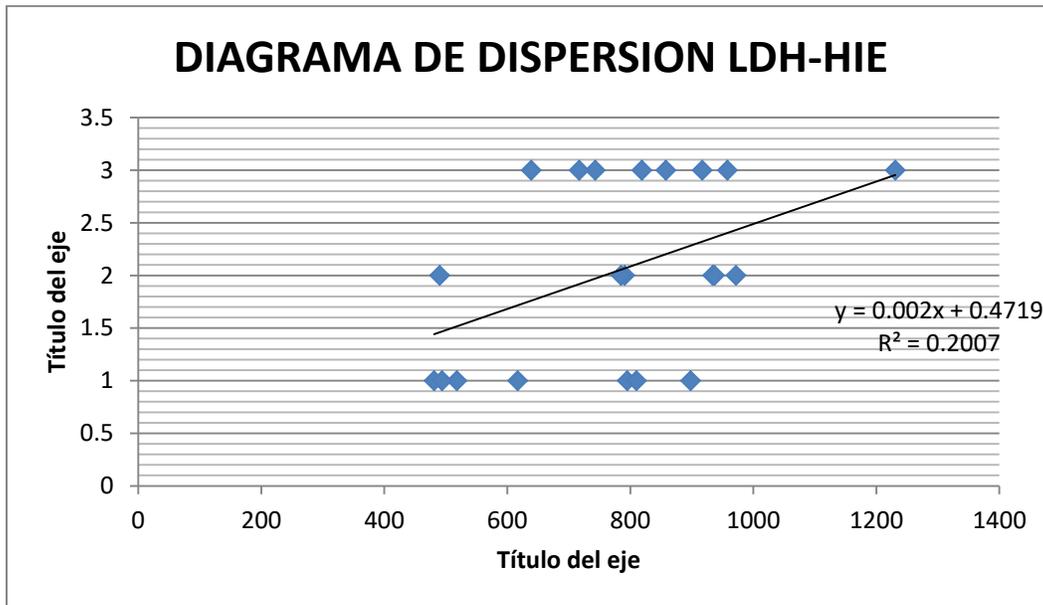
TABLA 7
 INCIDENCIA DE DEFUNCION

ENCEFALOPATIA	INCIDENCIA	%
I	0	0
II	0	0
III	3	37%

Fuente: Base de datos de estudio

GRAFICA 1

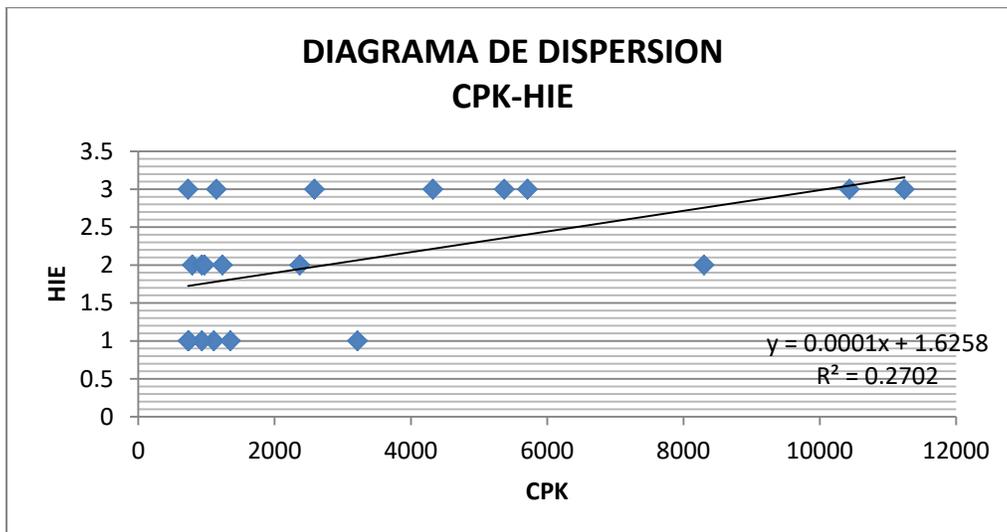
DIAGRAMA DE DISPERSION LDH-HIE



Fuente: Base de datos de estudio

GRAFICA 2

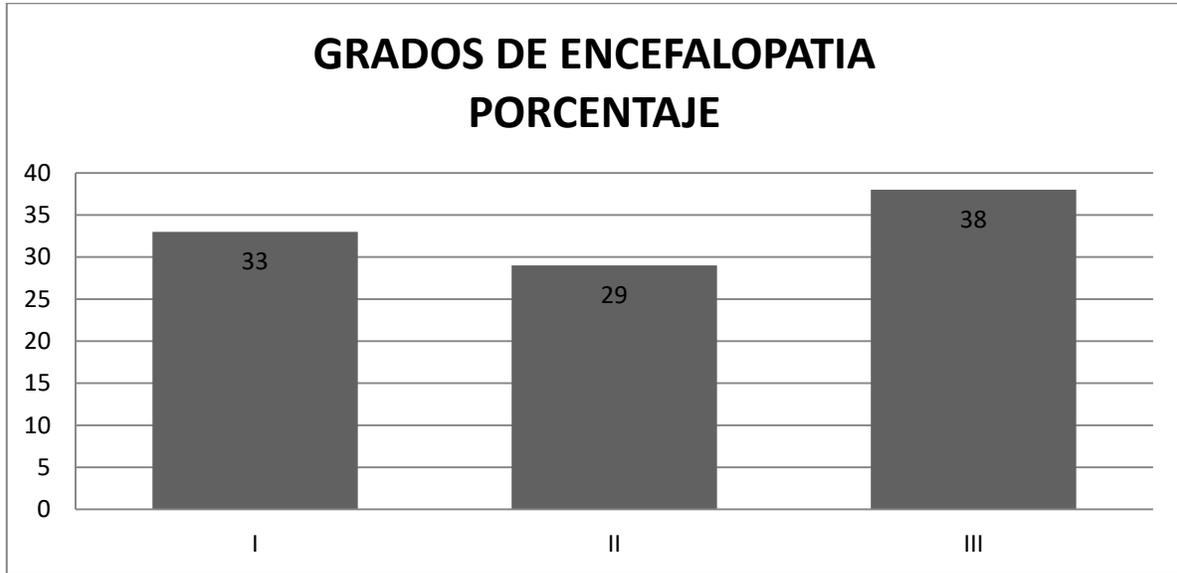
DIAGRAMA DE DISPERSION CPK-HIE



Fuente: Base de datos de estudio

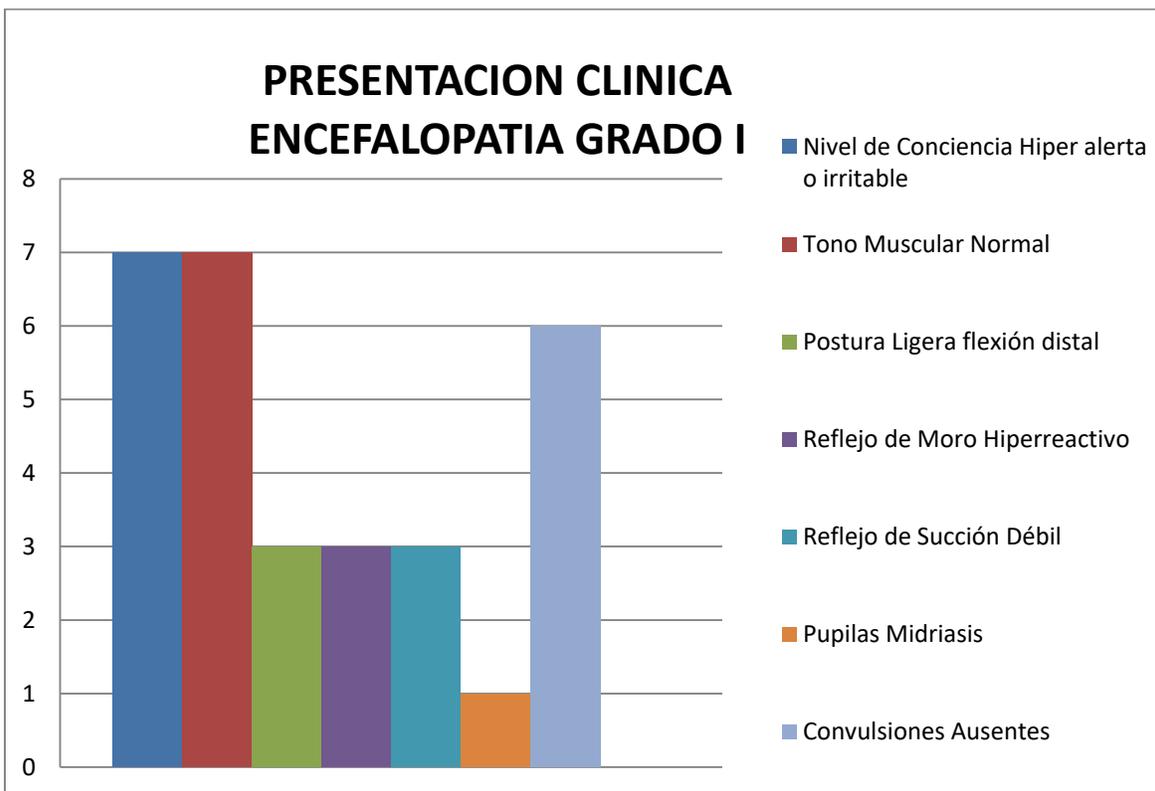
GRAFICA 3

INCIDENCIA DE ENCEFALOPATIA



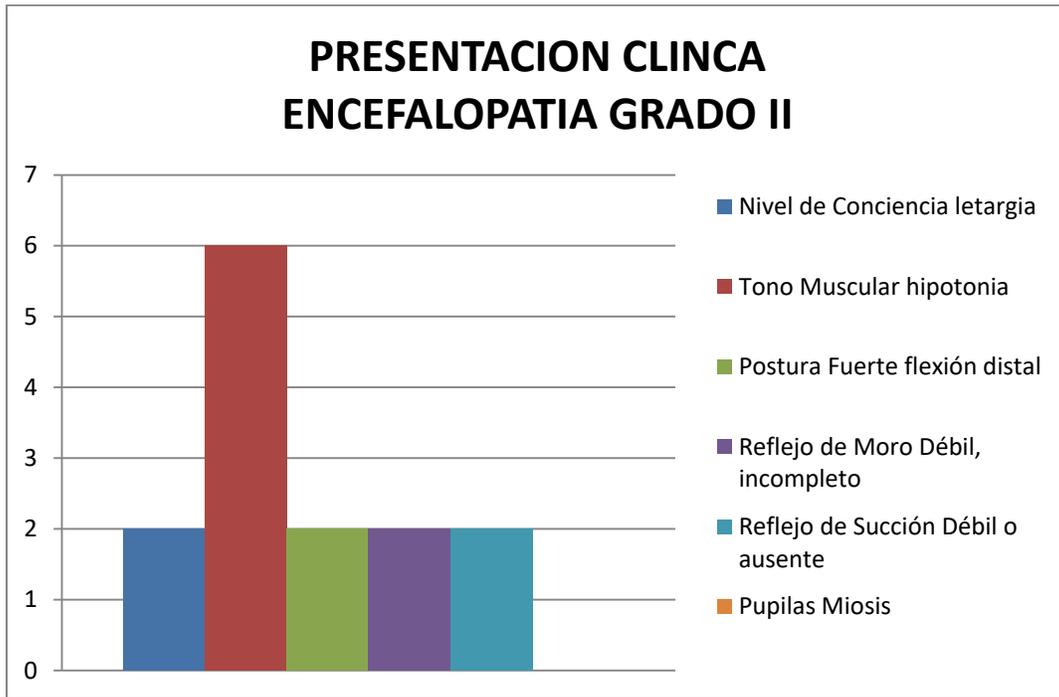
Fuente: Base de datos de estudio

GRAFICA 4
PRESENTACION CLINICA
ENCEFALOPATIA GRADO I



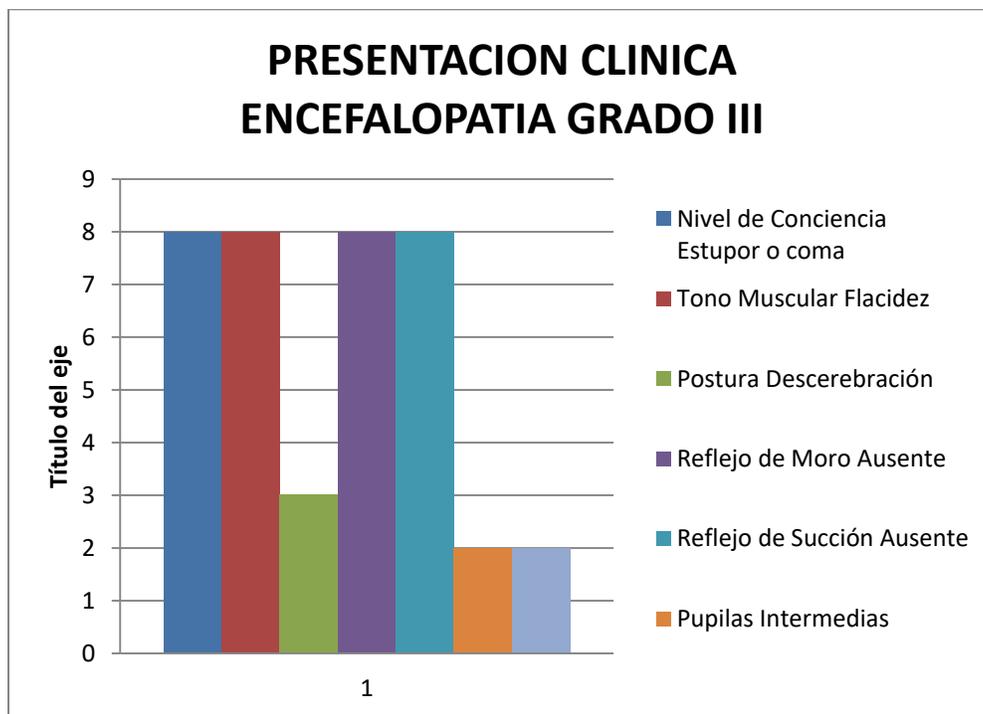
Fuente: Base de datos de estudio

GRAFICA 5
PRESENTACION CLINICA
ENCEFALOPATIA GRADO II



Fuente: Base de datos de estudio

GRAFICA 6
PRESENTACION CLINICA
ENCEFALOPATIA GRADO III



Fuente: Base de datos de estudio

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Este estudio concluyo el primer reporte de datos sobre la utilidad de valores de LDH Y CPK como predictor de Encefalopatía hipóxico- isquémica en hospital de Escuintla

Los datos se analizan mediante elaboración de diagramas de dispersión. Ambas mediciones son rutinariamente realizadas a los pacientes en la unidad de neonatología por lo que se deseaba evidenciar la utilidad que tendrían como marcadores tempranos del desarrollo de encefalopatía. Es innegable el impacto que tiene la asfixia perinatal en el desarrollo posterior de los pacientes, así como el impacto social, económico y emocional que este representa tanto para el paciente como para su familia. La realización temprana de medidas que pueden contribuir a la disminución de los secuelas influirá de manera positiva en la evolución de los pacientes.

Se debe mencionar que los datos de laboratorio fueron recopilados de muestras tomadas en química sanguínea tras 24 horas de vida, tiempo en el que las intervenciones tempranas han sido realizadas, en relación a reportes realizados en los cuales las mediciones se realizan tras máximo 6 horas de nacimiento, esto podría encontrarse en relación con la diferencia encontrada en este estudio.

Según literatura consultada, se establecieron los valores establecido como normal para este grupo etario, siendo para LDH entre 290-775 U/L; Y PARA cpk 145-1578 u/l. ⁽¹⁸⁾

En la tabla No1 se presentan los valores de LDH encontrados en el total de pacientes, encontramos en promedio un valor de LDH en 781 U/L , levemente por encima de lo establecido como normal, situación que se evidencio en el 66% de los casos. En un estudio realizado por Mathias Karlson en el año 2010, encontraron un valor de cohorte de LDH por arriba de 1049 U/l como buen predictor de encefalopatía hipoxico isquémica.⁽¹⁹⁾

En la tabla No. 2 respecto a los valores de CPK, el 38% presenta un valor por arriba del normal para la edad. Con un valor promedio encontrado en 3094 U/L, existe un estudio realizado en Jalisco, México que identifica a la CPK como un buen marcador para HIE, sin embargo no informa valores de cohorte para dicha situación ⁽¹⁴⁾

La tabla No 3. Nos muestra la incidencia de cada grado de encefalopatía, vemos que no existe un claro predominio de ninguna, pero la que presenta la incidencia más alta es la

encefalopatía grado 3, con un 38% de los casos, debe tomarse en cuenta que se trata de un hospital de referencia a nivel regional, donde reportado para el año 2005, se contaba con una tasa de mortalidad neonatal en 14.93, de las más elevadas a nivel nacional ⁽¹⁾

La tabla No 4 presenta la incidencia de hallazgos clínicos según la clasificación de Sarnat encontrados en los pacientes con HIE I, se evidencia en el 100% de los pacientes un estado de alerta irritable o hiperalerta con tono muscular normal, no se encontraron estudios al respecto.

La tabla No 5 presenta la incidencia de hallazgos clínicos según la clasificación de Sarnat encontrados en los pacientes con HIE II, el 100% de los pacientes presento hipotonía, tampoco se encontraron estudios para comparar e hallazgo.

La tabla No 6 presenta la incidencia de hallazgos clínicos según la clasificación de Sarnat encontrados en los pacientes con HIE III, encontrando flacidez, como o estupor y ausencia de reflejos de moro y succión en el 100% de los pacientes, de la totalidad de pacientes en este grupo el 100% se encontraba bajo ventilación mecánica.

En la tabla No 7 se presenta el porcentaje de defunción de los pacientes incluidos en el estudio, evidenciamos que estas se produjeron exclusivamente en el grupo de pacientes con encefalopatía grado III, siendo estas un 42% para ese grupo.

Se utilizaron diagramas de dispersión para establecer si existe relación entre los valores de LDH y CPK y el desarrollo de Encefalopatía Hipoxica.

La gráfica No. 1 muestra la distribución que presenta los valores de LDH asociados a la presentación de algún grado de HIE, estos no se agrupan alrededor de la recta de regresión, y el coeficiente de regresión representado como r en 0.20 nos indica que no existe relación de dependencia en el desarrollo de algún grado de encefalopatía y los valores iniciales de LDH, de hecho se observa la distribución homogénea que presentan independientemente del grado de encefalopatía, se podría inferir que el valor de LDH no representa el grado de encefalopatía desarrollada, no así el considerarlo como un valor importante como marcador de asfixia perinatal, aunque no es el objetivo de este estudio pues parte de los criterios de inclusión era considerarle asfixia perinatal de diagnóstico al ingreso. No podemos determinar con el hallazgo de r 0.20 la relación de LDH-HIE, pero tampoco pasar por alto el daño a musculo y otros tejidos que estos valores representan aunque no necesariamente sea daño a nivel cerebral. Esto contrasta con lo reportado por

Mathias Karlson en 2010 en un estudio en el que con un valor r 0.63 para el uso de LDH le considera un buen predictor de encefalopatía hipóxico isquémica ⁽¹⁹⁾

En la gráfica 2 podemos observar como es la distribución de los valores de CPK y el desarrollo de algún grado de HIE, no existe ningún tipo de correlación con un valor r en 0.27. Pese a esto existió un porcentaje 38% de pacientes que presentaron un valor por encima de lo normal sin embargo no presentan mayor incidencia de algún grado de encefalopatía.

En la gráfica 3 vemos como se presentó la incidencia del grado de encefalopatía, 33% para grado I, 29% para grado II Y 38% para grado III respectivamente, coincidiendo con lo reportado en otros estudios en centros que al igual que el hospital de Escuintla son centro de referencia ⁽²⁰⁾

La grafica No 4 evidencia en el 100% de los pacientes un estado de alerta irritable o hiper alerta con tono muscular normal, como hallazgo más frecuente encontrado en la encefalopatía grado I

La gráfica No 5 presenta el 100% de los pacientes con encefalopatía grado II con hallazgo de hipotonía, como se mencionó antes no se encontraron estudios similares.

La gráfica No 6 presenta los hallazgos clínicos según la clasificación de Sarnat encontrados en los pacientes con HIE III, encontrando flacidez, como o estupor y ausencia de reflejos de moro y succión en el 100% de los pacientes.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Con un valor r en 0.20 no existe relación entre los valores obtenidos en una muestra de bioquímica sanguínea de Lactato deshidrogenasa en relación al desarrollo de algún grado de encefalopatía hipóxico isquémica.
- 6.1.2 No existe relación entre los valores de química sanguínea de creatininfosfoquinasa y el desarrollo de algún grado de encefalopatía hipoxico-isquémico, con un valor r 0.27
- 6.1.3 La encefalopatía predominante en el departamento de neonatología es la grado 3, esto podría deberse a tratarse de un centro de referencia a nivel regional y la falta de control prenatal que existe en el área.
- 6.1.4 En los pacientes con encefalopatía grado I el hallazgo más común fue el estado de alerta irritable o hiperalerta
- 6.1.5 En los pacientes con encefalopatía grado II el hallazgo más común fue un tono muscular con hipotonía
- 6.1.6 En los pacientes con encefalopatía grado II los hallazgos clínicos más frecuentes fueron estupor, flacidez y ausencia de reflejos de succión y moro.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Incluir una valoración bioquímica en las primeras 6 horas de vida, pues al realizarse con un tiempo mayor se ven influenciados los valores por las intervenciones médicas realizadas.
- 6.2.2 Implementar una escala de evaluación continua durante las primeras 72 horas en cada paciente en busca de signos de encefalopatía hipoxico isquémica.
- 6.2.3 Implementar el uso de electroencefalograma en la unidad de cuidados neonatales y de esta manera poseer un parámetro objetivo sobre la evolución neurológica de los pacientes con asfixia perinatal

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerios de Salud Pública y asistencia social. Indicadores básicos de salud. 20
2. Agustin L, Igancio V, Christos K, Maria D. Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico isquémica perinatal tratamientos con eficacia clínica demostrada y perspectivas futuras. Medicina Buenos AIRES 2007; 67: 543-555
3. Sanath Reddy, Sourabh Dutta y Anil Narang. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzy,es for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. Indian Pediatrics 2008;45: 144-147
4. Guillermo E. D'Ottavio; Roberto Parodi; Joaquín E. Montero; Natalia Egri; Damián Carlson; Alcides Greca. Creatinfosfoquinasa y su aplicación clínica. Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio | 2008 | N° XVI
5. Curran JS, Barness. L.A. Nelson. Tratado de Pediatría. 16a edición. México. McGraw-Hill. Interamericana
6. Brian M. Casey, M.D., Donald D Mcintire, PhD y Kennet J. Leveno, M.D. The Continuing Value of the APGAR score for the assessment of newborn infants. The new England Journal of Medicine. Volumen 344. Numero 7. Febrero 15, 2001.
7. Maria Delovoria-papadopoulos and Peter J. Marro. Biochemical basis of hypoxic-Isquemic encephalopathy. Neoreviws 2010;11:184-193
8. Alfredo García-Ali y José Quero Jiménez. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico isquémica. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de neonatología en pediatría. Tomo 6. P 43-51
9. Hernán Gonzales. Asfixia perinatal. Disponible en línea [<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualéd/rnasfixia.html>] Consultado Marzo 2015

10. Evelyn G Lipper, Voorhies T, Ross G, Vanucci R, Auld P. Early predictors of one-year outcome for infants asphyxiated at birth. *Dev Med Chil Neu*, 1986. Pag 303-306
11. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Fanaroff AA, et al. Whole Body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574-84
12. Sánchez N, Oliver A, Peña C, Samaniego M. Isoenzimas de lactato deshidrogenasa en el suero y aspirado bronquial de recién nacidos con dificultad respiratoria etiología diversa. *Anales españoles de pediatría*. 1996; 455: 62-66
13. J. King y M. Brenda Morris. Serum Enzyme activity in the normal newborn infant. Pathology and pediatric departments, North Londale Hospital, The Barrow and Furness hospital Group
14. Avalos X, Cervantes R, Avalos L. ASFIXIA PERINATAL Y SU CORRELACIÓN CON ALGUNAS VARIABLES CLÍNICAS Y ENZIMÁTICAS. *Colegio de pediatría de Jalisco*. Año 5 No 20
15. Gary D. v. Hankins. Neonatal Organ System Injury in acute Birth Asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy; *Obs & Gin* 99:5:688-691
16. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta paediatrica* 2006;95: 1405-11
17. Sanath Reddy, Sourabh Dutta y Anil Narang. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. *Indian Pediatrics* 2008;45: 144-147

18. Manual Harriet Lane de Pediatría. 18 edición. McGraw Hill
19. Mathias Karlsson, Ela Chakkarapani, Mats Blennow, Birger W, Marianne T. Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischemic encephalopathy in newborns infants: a preliminary study. *Acta Paediatrica* 2010;99 p 1139-1144
20. García A, Martínez J, Díez F. y Quero J. Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipoxico-isquémica en la primera década del siglo XXI. *An Pediatr(Barc)*.2009;71(4):319–326
21. Ana M, Alfredo G, Francisco G. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *The journal of pediatrics*. 127; 5:786-79
22. Maria Eugenia Hubner G. Síndrome Postasfíctico. Disponible en línea: [http://www.redclinica.cl/hospitalClinicoWebNeo/CONTROLS/NEOCHANNELS/Neo_CH6258/Deplay/11.pdf]
23. Hugo Tegerina. Asfixia Neonatal. *Rev Soc Bol Ped* 2007; 46 (2): 145 – 50
24. Delfino A, Weinberger M, Deluchi G, Del Campo S, Bagueño M, Filgueira L, et al. Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81(2): 73-77
25. . López - Gómez P, Castro A.B, Bernardo A, Mejías D. Evaluación precoz en la hipoxia perinatal. *Rev Neurol* 2000: 31:1142-1146
26. Salvo F. Hugo, Vascope M. Ximena, Hering A Enrique, Pennaroly V. Loly, Valenzuela M. Bolívar, Santos F. Ginneta. Seguimiento de recién nacidos de término con encefalopatía hipóxica isquémica. *Rev. chil. pediatr.* [revista en la Internet]. 2002 Jul [citado 2011 Jul 02] ; 73(4): 357-362. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000400004&lng=es. doi: 10.4067/S0370-41062002000400004.]

27. Verspyck E, Gaillard G, Parnet F., Marret S and Marpeau L. Fetal Lactic Dehydrogenase Variation in Normal Pregnancy and in Cases of Severe Intra-uterine Growth Restriction. *Prenat. Diagn.* 19: 229–233 (1999)
28. M. Castro-Gago, A. Rodríguez-Núñez, M. I. Novo -Rodríguez, J. Eiris-Puñal. Signos Bioquímicos predictivos de deficiencias en el recién nacido y en el niño. Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría, Hospital Clínico-Universitario, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.
29. Manuel Castro-Gago. Biochemical parameters predictive of neuronal damage in children with neonatal hypoxic ischemia. *Journal of Pediatric Neurology* 8 (2010) 135–149
30. Jorge V, Lidia R, Ana Ma G y Genny R. Determinacion de variables metabolicas en recién nacidos con presencia de meconio en liquido amniótico. *Rev Cubana Invest Biomed* 2002:21(4):248-52
31. J. González de Dios, M. Moya Benavent, F. Carratalá Marco. Diferencias perinatales en relación con la severidad de la asfixia perinatal. *Anales Españoles de Pediatría* VOL. 47 N° 1, 1997
32. Vargas Origel Arturo, Espinosa García J. Oscar G., Muñiz Quezada Esmeralda, Vargas Nieto Martín Arturo, Aguilar García Gilberto. Prevención de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante Fenobarbital en forma temprana y a dosis alta. *Gac. Méd.* Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000200005&lng=es.
33. MaryAnn B. Wilbur, M.D., M.P.H. Is home Birth Safe? *The New England Journal of medicine* 373;27 december 31, 201

VIII. ANEXOS

Clasificación de los estadios clínicos de Encefalopatía Hipóxica Isquémica, según SARNAT			
	Grado I Leve	Grado II Moderada	Grado III Severa
Nivel de Conciencia	Hiper alerta o irritable	Letargia	Estupor o coma
Tono Muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Postura	Ligera flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflejo de Moro	Hiperreactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo de Succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Pupilas	Midriasis	Miosis	Intermedias
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Raras
EEG*	Normal	Alterado	Anormal

*parámetro no evaluado durante la realización de este estudio

1. Instrumento de recolección de Datos

Boleta elaborada por el investigador para documentar pacientes para estudio

<u>LDH Y CPK como predictores de encefalopatía hipóxico isquémica</u>							
Escuintla 2014							
Fecha de nacimiento	Sexo						
<table border="1"><tr><td colspan="2" style="text-align: center;">APGAR</td></tr><tr><td style="text-align: center;">1'</td><td></td></tr><tr><td style="text-align: center;">5'</td><td></td></tr></table>		APGAR		1'		5'	
APGAR							
1'							
5'							
LDH	_____						
CPK:	_____						
SARNAT:	_____						
Ventilación presión positiva:	si _____ no _____						

Hoja de Consentimiento Informado

Manifiesto de forma voluntaria y sin ningún tipo de coacción, que el investigador me explico de forma clara y concisa el propósito de la entrevista y los beneficios que se esperan obtener con la información que les proporcione. He tenido tiempo para considerar mi participación, de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Acepto que mi historial médico pueda ser revisado por personas autorizadas (representantes del promotor, el Comité ético independiente/Comité de Revisión Institucional y autoridades reguladoras nacionales e internacionales) y que a esas organizaciones se les dará el acceso directo al historial médico de mi Hijo (a). Entiendo que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento y que el rechazo a participar no implicará penalización alguna o pérdida de beneficios para mí.

Doy pues mi consentimiento para participar en el registro:

Nombre del Paciente: _____

(Nombre Mayúsculas)

Padres(o Representante legalmente autorizado) Firma:

Nombre Mayúsculas _____ Fecha:

Persona que dirige la Discusión del consentimiento Informado:

Confirmando que he explicado la naturaleza de dicho registro, he leído y he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informando para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre y Firma del investigador _____

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede el permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "**VALIDACIÓN DE LAS TÉCNICAS SEMIOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN URINARIA**" Para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.