

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

---

**“ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN  
NIÑOS CON ANTECEDENTES DE ENCEFALOPATÍA  
HIPÓXICO-ISQUÉMICA: UNA COMPARACIÓN POR  
ESTADIOS DE GRAVEDAD”**



Autor: Marcos Medina Bethencourt

Tutora: Dra. Carmen Luz Marrero Pérez

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud  
Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología

Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología.  
Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. de Candelaria

La Laguna, 20 de mayo de 2020

# Índice

1. Resumen/Abstract	3
2. Introducción	5
2.1. Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)	
2.1.1. Concepto de asfixia perinatal y EHI	5
2.1.2. Epidemiología	6
2.1.3. Causas y factores de riesgo	6
2.1.4. Fisiopatología	6
2.1.5. Clínica y gradación de la gravedad	7
2.1.6. Diagnóstico y pruebas complementarias	9
2.1.7. Manejo terapéutico	10
2.1.8. Pronóstico y seguimiento de los niños con EHI	12
2.2. Neurodesarrollo	
2.2.1. Concepto del neurodesarrollo y dominios del desarrollo	13
2.2.2. Trastornos del neurodesarrollo	14
2.2.3. Detección precoz. Métodos de cribado del desarrollo	15
2.2.4. Cuestionario Ages and Stages Questionnaires (ASQ-3)	17
3. Justificación, hipótesis de trabajo y objetivos	18
4. Material y métodos	19
4.1. Diseño del estudio	19
4.2. Sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión	20
4.3. Variables de interés	21
4.4. Plan de trabajo y fuentes de datos	22
4.5. Análisis estadístico	23
5. Resultados	23
5.1. Características perinatales y neonatales	23
5.2. Antecedentes maternos y nivel de estudios de los padres	25
5.3. Tratamientos aplicados	26
5.4. Exploración neurológica y pruebas complementarias	26
5.5. Resultados del cuestionario ASQ-3	27
5.6. Descripción de los casos de EHI	29
6. Discusión	30
7. Conclusiones	36
8. ¿Qué he aprendido durante este Trabajo de fin de Grado (TFG)?	37
9. Bibliografía	38
10. Anexo I. Cuestionario ASQ-3, modelo de 24 meses	41

## 1. Resumen/Abstract

### Resumen

**Objetivo:** La EHI es un síndrome neurológico secundario a la asfixia perinatal. El objetivo de este estudio es evaluar el desarrollo psicomotor y establecer si los pacientes con acidosis fetal y/o encefalopatía leve presentan trastornos del neurodesarrollo.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo de 312 pacientes nacidos en 2017 en un hospital de tercer nivel. Se establecieron tres grupos: 1) Niños sin antecedentes destacables en el periodo perinatal (grupo control); 2) pacientes con acidosis fetal aislada; 3) pacientes afectados de encefalopatía EHI (leve, moderada y grave). Mediante los cuestionarios ASQ-3 se valoró el neurodesarrollo al cumplir la edad de 23 a 25 meses y 15 días, y se compararon los diferentes grupos.

**Resultados:** Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) en las medias de la puntuación total del ASQ-3, 252.07 y 235.23, en el grupo control y el de acidosis, respectivamente. En la evaluación por dominios las puntuaciones medias fueron significativamente mayores en el grupo control. Asimismo, al establecer los puntos de corte en cada dominio las proporciones de resultados considerados patológicos fueron mayores en el grupo de acidosis fetal. Dichas diferencias alcanzaron la significación estadística en las áreas de comunicación ( $p = 0.044$ ) y socio-individual ( $p = 0.025$ ). Por su parte, en el grupo de EHI no se observaron retrasos del desarrollo.

**Conclusiones:** La EHI continúa siendo una de las principales causas de morbilidad neonatal. El tabaquismo y la obesidad materna pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta entidad. Por otro lado, la presencia de acidosis fetal aislada al nacimiento podría suponer un mayor riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo a los dos años de edad. Los cuestionarios ASQ-3 son efectivos para la detección de retrasos graves en el desarrollo, aunque su capacidad para identificar alteraciones leves puede ser limitada.

**Palabras clave:** Encefalopatía hipóxico-isquémica, acidosis fetal, neurodesarrollo, ASQ-3.

## **Abstract**

**Objective:** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a neurological syndrome secondary to perinatal asphyxia. The objective of this study is to evaluate psychomotor development and establish whether patients with fetal acidosis and/or mild encephalopathy have neurodevelopmental disorders.

**Material and methods:** Prospective observational study of 312 patients born in 2017 in a third-level hospital. Three groups were established: 1) Children with no notable history in the perinatal period (control group); 2) patients with isolated fetal acidosis; 3) patients with HIE (mild, moderate and severe). Using the ASQ-3 questionnaires, neurodevelopment was assessed at the age of 23 to 25 months and 15 days, and the different groups were compared.

**Results:** Significant differences ( $p < 0.001$ ) were found in the means of the total ASQ-3 score, 252.07 and 235.23, in the control group and the acidosis group, respectively. In the evaluation by domains, the mean frequencies were significantly higher in the control group. Likewise, when establishing cut-off points in each domain, the proportions of pathological specific results were higher in the fetal acidosis group. These differences reach statistical significance in the communication ( $p=0.044$ ) and socio-individual ( $p=0.025$ ) areas. On the other hand, there were no developmental delays in the HIE group.

**Conclusions:** HIE continues to be one of the main causes of neonatal morbidity and mortality. Smoking and maternal obesity may increase the risk of developing this entity. On the other hand, the presence of isolated fetal acidosis at birth could mean an increased risk of developing neurodevelopmental disorders at two years of age. ASQ-3 questionnaires are effective in detecting severe developmental delays, although their ability to identify minor abnormalities may be limited.

**Keywords:** Hypoxic-ischemic encephalopathy, fetal acidosis, neurodevelopment, ASQ-3.

## 2. Introducción

### 2.1. Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

#### 2.1.1. Concepto de asfixia perinatal y EHI

El cerebro neonatal es característicamente vulnerable ante un evento hipóxico-isquémico. De hecho, la falta de oxígeno y/o de una adecuada perfusión cerebral en el recién nacido, lo que se conoce como asfixia perinatal, puede tener graves consecuencias en el desarrollo<sup>(1)</sup>.

La EHI es un síndrome clínico secundario a la privación de oxígeno al cerebro. Se caracteriza por la presencia de un conjunto de signos neurológicos que aparece en las primeras horas de vida: incapacidad para iniciar o mantener la respiración, deterioro de la alerta y de la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, reflejos alterados y en ocasiones convulsiones<sup>(1)</sup>. Aunque frecuentemente se utilice el término EHI como sinónimo de encefalopatía neonatal, este último engloba múltiples causas de deterioro neurológico agudo en el recién nacido (RN) como hipoxia-isquemia, infecciones, inflamación, traumatismos y trastornos metabólicos<sup>(2,3)</sup>. Para establecer una relación entre la asfixia perinatal y la posible etiología hipóxico-isquémica de la encefalopatía se debe valorar la presencia de las siguientes características:<sup>(1,4)</sup>

1. Estado fetal no tranquilizador: desaceleraciones variables agudas, tardías, bradicardia fetal prolongada en el trazado del registro cardiotocográfico, así como acidosis en pH de calota.
2. Evento hipóxico centinela y/o distocia de parto: prolapso de cordón, rotura uterina, desprendimiento de placenta, embolismo de líquido amniótico, hemorragia neonatal aguda por *vasa previa* y hemorragia feto-materna.
3. Acidosis fetal: pH de cordón  $\leq 7.0$  y/o déficit de bases  $\geq 14$  mEq/L.
4. Puntuación en el test de Apgar  $\leq 3$  a los 5 minutos de vida o necesidad de reanimación cardiopulmonar.
5. Síndrome neurológico neonatal manifiesto en las primeras horas o al día de vida.

### 2.1.2. Epidemiología

La incidencia total en países desarrollados oscila entre 1-8/1000 RNV (recién nacidos vivos). Una revisión de 40 estudios realizados en 26 países europeos y estadounidenses mostró una incidencia media de 1.6/1000 RNV a término, de los cuales un 60% del total de casos se correspondían con un estadio moderado-grave de EHI<sup>(5)</sup>. En España se diagnosticaron 682 RNV con EHI moderada-grave entre 2012-2013, lo que supone una incidencia de 0.7/1000 RNV. En cuanto a Canarias, se registraron 14 casos de EIH moderada-grave en 2012 y otros 14 casos en 2013. Dichos datos mostraban una incidencia similar al resto de comunidades autónomas<sup>(5)</sup>.

### 2.1.3. Causas y factores de riesgo

En cuanto a las causas y factores de riesgo que se relacionan con la aparición de EHI, podemos dividirlos según el momento en que acontecen<sup>(4, 6)</sup>:

- **Eventos prenatales.** Suponen hasta un 20% de las causas. Destacan en este apartado la aparición de hipotensión, trauma, sangrado importante o shock materno.
- **Eventos intraparto (35%).** Incluyen el desprendimiento prematuro de placenta, prolapso de cordón, circulares verdaderas de cordón, trabajo de parto prolongado, extracción difícil con fórceps, hipertonia uterina, rotura uterina y parto traumático.
- **Combinación de eventos prenatales e intraparto.** En un 35% de los casos la presencia de factores maternos como diabetes, preeclampsia, vasculopatía placentaria, restricción del crecimiento intrauterino y gestación gemelar predisponen a la hipoxia-isquemia. La suma de estos factores y los eventos intraparto mencionados aumenta el riesgo de compromiso de la perfusión cerebral fetal.
- **Eventos postparto.** La presencia de circulación fetal persistente, cardiopatías congénitas, episodios de apneas recurrentes o enfermedad pulmonar grave pueden conducir a EHI y representan aproximadamente del 5 al 10% de los casos.

### 2.1.4. Fisiopatología

Algunos autores dividen la fisiopatología de la EHI en tres fases<sup>(7)</sup>. En primer lugar, la disminución del flujo sanguíneo produce en el feto hipotensión arterial sistémica

y alteración en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, con la siguiente interrupción del aporte de oxígeno y glucosa. En esta fase primaria del daño, se producirá lesión cerebral por fallo energético primario y la muerte inmediata de algunas neuronas por necrosis. El cambio hacia un metabolismo anaeróbico y menos eficiente determina la disminución de ATP (adenosín trifosfato), se produce disfunción de la bomba de sodio/potasio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) con pérdida del potencial transmembrana. La entrada masiva de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) al interior de la célula activa enzimas como lipasas, óxido-nítrico sintetasa (NOS), la producción de radicales libres como el anión superóxido o el radical hidroxilo, generando disfunción mitocondrial y liberación de sustancias apoptogénicas. Además, la inhibición de la receptación de neurotransmisores produce acumulación extracelular de glutamato con edema excitotóxico secundario. Cabe destacar que existe una relación entre la distribución cerebral de los receptores de glutamato, fundamentalmente los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), y la topografía de la lesión neuronal de la EHI <sup>(6-8)</sup>.

En un escalón intermedio, entre la primera y la segunda etapa comienza una fase latente, con una duración aproximada de 6 horas. Tras la restauración de la circulación cerebral, existe una recuperación parcial del metabolismo oxidativo. Este momento se considera crítico, dado que es el “periodo ventana” durante el cual las intervenciones terapéuticas tienen un gran potencial para disminuir el daño cerebral<sup>(7,8)</sup>. En la segunda fase o fallo energético secundario (6-15 horas tras la agresión hipóxico-isquémica) persiste un estado de excitotoxicidad y deterioro marcado de la función mitocondrial. Se activa la microglía, y tienen lugar complejas reacciones bioquímicas y moleculares en cascada que extienden y agravan el daño durante las horas siguientes<sup>(7,8)</sup>.

Por último, la tercera fase se caracteriza por la presencia de inflamación y cambios epigenéticos que conducen a un bloqueo de la maduración de los oligodendrocitos, alteraciones en el crecimiento axonal, neurogénesis y sinaptogénesis. La duración de esta etapa varía entre días, semanas e incluso meses<sup>(7)</sup>.

#### 2.1.5. Clínica y gradación de la gravedad

Las manifestaciones clínicas de la EHI, comprenden un amplio espectro de signos y síntomas que se extienden desde la aparición de leves alteraciones neurológicas hasta coma y disfunción del tronco cerebral. Según la presentación clínica de la encefalopatía se han propuesto diferentes clasificaciones que dividen la EHI en estadios de gravedad:

grado I o leve, grado II o moderada y grado III o grave. Las escalas más utilizadas son la de Sarnat (*tabla 1*), la de Amiel-Tison y Ellison, y la de García-Alix. Esta gradación tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, al tener buena correlación con la probabilidad de secuelas neurológicas y permite homogeneizar la caracterización de la gravedad<sup>(1,6)</sup>.

<b>Categoría</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
<b>Nivel de conciencia</b>	Hiperalerta	Letárgico	Estupor/coma
<b>Actividad espontánea</b>	Normal	Disminuida	Ausente
<b>Control neuromuscular</b>			
• Tono	Normal	Leve hipotonía	Flácido
• Postura	Flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
• ROT	Vivos	Vivos	Ausentes
• Mioclonías	Presentes	Presentes	Ausentes
<b>Reflejos primitivos</b>			
• De succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
• De Moro	Fuerte	Débil	Ausente
• Oculovestibulares	Normales	Exagerados	Ausentes
<b>Sistema autonómico</b>	Simpático	Parasimpático	Ambos ausentes
• Pupilas	Midriasis	Miosis	No reactivas
• Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradycardia	Variable
• Respiración	Normal	Periódica	Apnea
• Secreciones	Escasas	Profusas	Variable
<b>Convulsiones</b>	No	Comunes	Poco comunes
<b>EEG</b>	Depresión leve	Depresión moderada	Depresión marcada

*Tabla 1. Escala de Sarnat para la clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica. ROT: reflejos osteotendinosos. EEG: electroencefalograma<sup>(6)</sup>.*

Por otro lado, la aparición de afectación de otros órganos es frecuente (hasta el 80% de los casos), especialmente en los grados moderado-grave. Por tanto, durante la asistencia del RN con EHI se debe prestar atención a la posible disfunción multiorgánica sabiendo que la frecuencia de presentación es la siguiente: pulmonar (hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, distrés respiratorio) y hepática (hipertransaminasemia transitoria sin repercusión clínica, coagulopatía) aproximadamente 85%; renal (disfunción tubular transitoria, necrosis tubular aguda) en un 70% ; y cardíaca (disfunción de la contractilidad, isquemia miocárdica, regurgitación mitral o tricuspídea) con una frecuencia del 60%<sup>(1,4)</sup>. También pueden aparecer alteraciones gastrointestinales, hematológicas y metabólicas<sup>(1)</sup>.

### 2.1.6. Diagnóstico y pruebas complementarias

Es fundamental realizar una historia completa y evaluación clínica exhaustiva. Debido al carácter dinámico de la EHI se recomienda efectuar exploraciones neurológicas seriadas, especialmente durante las primeras 6 horas de vida<sup>(4)</sup>.

- **Estudios neurofisiológicos.** El EEG permite valorar la actividad electrocortical del RN, el diagnóstico de convulsiones y proporciona información valiosa sobre la gravedad de la lesión hipóxico-isquémica (HI). La incorporación del electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) a la práctica clínica ha mejorado la atención de los niños con EHI dado que posibilita una monitorización continua de la actividad cerebral, su interpretación es sencilla y permite objetivar crisis convulsivas sin correlato clínico. La actividad de fondo en el registro del aEEG predice el resultado neurológico a largo plazo en neonatos con EHI. Los trazados de brote-supresión, bajo voltaje y plano/isoeléctrico son predictores potenciales de muerte o deterioro del neurodesarrollo<sup>(2,4)</sup>.
- **Estudios de neuroimagen.** Los estudios de neuroimagen son útiles para establecer la naturaleza, la gravedad y el alcance de la lesión HI<sup>(2)</sup>. En la ecografía cerebral la presencia de alteraciones en la corteza y la sustancia blanca y/o en el tálamo y ganglios basales se evidencian entre las 24-48 horas de vida <sup>(1,4)</sup>. La ecografía transfontanelar es sensible para la detección de la hemorragia intraventricular, valoración del tamaño de los ventrículos, malformaciones cerebrales macroscópicas y cambios quísticos en el parénquima cerebral <sup>(4)</sup>. La aplicación del estudio del flujo con Doppler aumenta su valor pronóstico. Se consideran patrones de flujo sanguíneo cerebral anormales: índice de resistencia < 0.55, ausencia de flujo diastólico o presencia de flujo diastólico invertido<sup>(1)</sup>. Por su parte, la resonancia magnética (RM) se considera el mejor método diagnóstico para establecer la presencia y extensión del daño cerebral, se realiza preferentemente al final de la primera semana o durante la segunda semana de vida. Esta prueba diagnóstica permite documentar diversos síndromes clínico-patológicos de lesión cerebral hipóxico-isquémica, que afectan a los ganglios basales y al tálamo, tales como lesión cerebral parasagital, leucomalacia periventricular, necrosis isquémica focal o multifocal y necrosis neuronal selectiva. Como limitaciones de la técnica cabe citar la dificultad de disponibilidad, el elevado

tiempo de realización y el riesgo que puede suponer el traslado de pacientes inestables fuera de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)<sup>(1,2,4)</sup>.

- **Parámetros bioquímicos y biomarcadores.** La valoración inicial de la EHI debe incluir estudios gasométricos, así como un control estricto de trastornos metabólicos como la hipoglucemia, la hiperamonemia y la hipomagnesemia<sup>(2,4,6)</sup>. A día de hoy, existen múltiples líneas de investigación centradas en la detección de biomarcadores<sup>(4)</sup>. La elevación de proteínas cerebrales como la enolasa neuronal específica, la creatinina kinasa CK-BB, proteína S-100 y proteína ácida fibrilar glial (GFAP) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha relacionado con la gravedad clínica de la EHI. También se ha estudiado el aumento de los niveles de glutamato, de la concentración sérica de arginina, del cociente lactato/creatinina en orina, fuentes de radicales libres (hipoxantina, hierro no unido a proteínas, metabolitos del ácido araquidónico), indicadores de peroxidación lipídica (isoprostanos, neuroprostanos y neurofuranos), marcadores de radicales libres (enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa) y marcadores inflamatorios (Interleucinas 6, 10, 18, 1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral alfa)<sup>(1,2,4,9)</sup>. Dichos marcadores podrían contribuir al diagnóstico temprano del daño cerebral, aportar datos sobre la efectividad de la hipotermia y el pronóstico. No obstante, la determinación de muchos de estos supone un alto coste y complejidad técnica. Otra limitación sería la especificidad de los mismos, pues es difícil distinguir si el incremento de los niveles de algunas sustancias se deben únicamente a la presencia de lesión cerebral o más bien reflejan daño multiorgánico extenso. Por consiguiente, se precisan más estudios para validar dichas pruebas previa estandarización de su uso<sup>(2,4,9)</sup>.

#### 2.1.7. Manejo terapéutico

En primer lugar, se deben proporcionar cuidados de soporte general para conseguir la estabilización hemodinámica y respiratoria del RN. Tras ello se recomienda apagar cualquier fuente de calor radiante (hipotermia pasiva) y monitorizar la temperatura para evitar tanto la hipertermia como temperaturas inferiores a 33°C. Del mismo modo, se controlarán factores comórbidos que pueden agravar el daño cerebral como la hipoglucemia, la hipocapnia, la hipo/hiperoxia y la hipomagnesemia<sup>(1,10)</sup>. Ante la

presencia de convulsiones, estas se tratarán de manera enérgica con fenobarbital como fármaco de elección<sup>(6)</sup>.

Actualmente, la hipotermia terapéutica (HT) se ha establecido como un método eficaz y seguro para disminuir la morbimortalidad de los niños con EHI. Reduce el consumo metabólico, disminuye el flujo iónico y la liberación de glutamato, la inflamación y el estrés oxidativo y paraliza los procesos apoptóticos. El enfriamiento se lleva a cabo con hipotermia selectiva sólo de la cabeza (*cool cap*) o preferentemente con hipotermia global mediante dispositivos servocontrolados. La reducción de la temperatura central hasta 33.5 °C se mantiene durante 72 horas y se continúa con una fase de recalentamiento lenta (0.5°C/hora)<sup>(1,6)</sup>. Se consideran candidatos a esta terapia aquellos neonatos con  $\geq 35$  semanas de edad gestacional,  $\text{pH} \leq 7.0$  o déficit de bases  $\geq 16$  mmol/L,  $\leq 6$  horas de vida y presencia de EHI moderada o grave en la exploración neurológica<sup>(1,2,6)</sup>.

El mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la EHI ha permitido desarrollar investigaciones en busca de posibles dianas terapéuticas. De esta manera, se están realizando estudios tanto a nivel experimental como clínico para probar nuevas terapias que puedan ser utilizadas en combinación con la hipotermia. Cabe destacar las siguientes líneas de investigación<sup>(7,11)</sup>:

- **Alopurinol.** Es un inhibidor de la xantina oxidasa, quelante de hierro libre y neutralizador de radicales hidroxilo. Estudios preclínicos han demostrado efectos neuroprotectores con el uso solo y como complemento de la HT<sup>(7,8,11)</sup>.
- **Melatonina.** Es una neurohormona que ha mostrado resultados prometedores por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas. A nivel clínico su asociación a HT en neonatos con EHI resultó eficaz para reducir el estrés oxidativo y mejorar la supervivencia con resultados favorables del desarrollo neurológico a los seis meses de edad<sup>(7,8,11)</sup>.
- **Gases nobles (xenón y argón).** El xenón posee efectos antiexcitotóxicos y antiapoptóticos. A pesar de que estudios en animales hayan mostrado beneficio en la asociación del tratamiento con HT y xenón, el ensayo clínico *Body hypothermia plus Xenon* (TOBY- Xe) no mostró diferencias significativas entre grupos. Por otro lado, el argón también presenta efecto neuroprotector significativo en modelos animales de EHI, sin embargo no hay estudios clínicos

con este compuesto a pesar de su mayor biodisponibilidad y menor coste en comparación con el xenón. <sup>(8,11)</sup>.

- **Eritropoyetina (EPO).** En el cerebro en desarrollo actúa como factor de crecimiento y agente neuroprotector. Altas dosis de EPO, tanto en combinación con hipotermia como en monoterapia en ensayos preliminares han demostrado ser eficaces para reducir la lesión cerebral y mejorar los resultados motores<sup>(8,11)</sup>.
- **Sulfato de magnesio.** Es antagonista del receptor NMDA, es antiexcitotóxico y antiapoptótico. En los últimos años se ha extendido su uso en madres con amenaza de parto prematuro. Un ensayo en lactantes con asfixia demostró buenos resultados a corto plazo. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su efecto neuroprotector a largo plazo y confirmar su seguridad<sup>(6,8)</sup>.
- **Cannabidiol (CBD).** Ha demostrado tener efecto neuroprotector en modelos animales de EHI. En un estudio experimental la combinación de CBD e HT condujo a efectos beneficiosos que se relacionaron con la modulación de la excitotoxicidad y la inflamación<sup>(12)</sup>.
- **Células madre:** La terapia basada en células madre tiene el potencial de rescatar y reemplazar el tejido isquémico y puede facilitar la reparación endógena del cerebro. El trasplante autólogo de células de cordón umbilical en un estudio en fase I, mostró mejores resultados en las puntuaciones de la escala de Bayley en pacientes a los que se aplicó dicho tratamiento frente a los que únicamente recibieron HT<sup>(8,11)</sup>.

#### 2.1.8. Pronóstico y seguimiento de la EHI

La combinación de la gravedad del cuadro neurológico, los datos aportados por el aEGG y EEG, así como las pruebas de neuroimagen permiten establecer un pronóstico más preciso. La evolución favorable y desaparición de anomalías en la exploración neurológica antes de las dos semanas es un signo de buen pronóstico. Por el contrario, la presencia de convulsiones aumenta el riesgo de secuelas hasta cinco veces, y en los casos de estatus epiléptico se asocia casi siempre a muerte o secuela neurológica grave<sup>(1,6)</sup>.

En cuanto a las alteraciones neurológicas secundarias al daño producido por la EHI encontramos: trastorno motor (parálisis cerebral en su máximo grado), trastornos de

la alimentación y del lenguaje por la afectación de la musculatura oro-facial, trastornos visuales, pérdida auditiva, epilepsia, déficit cognitivo y problemas conductuales<sup>(13)</sup>.

Prácticamente todos los estudios coinciden en que la EHI leve no conlleva ningún riesgo de mortalidad o de minusvalía moderada-severa a largo plazo. Si bien es cierto, que pueden aparecer leves retrasos en el desarrollo psicomotor en un 6-24% de los casos. En la EHI moderada, los pacientes suelen presentar mejoría durante la primera semana de vida. El pronóstico de este grupo es más variable, con un riesgo de mortalidad perinatal del 3%, y presencia de minusvalías moderadas o graves entre un 25% y un 45%. Por último, la EHI grave presenta una elevada mortalidad (50-70%), un elevado número de niños fallecerán durante la infancia, especialmente durante el primer año de vida. Las secuelas neurológicas aparecen casi de manera invariable en la práctica totalidad de los supervivientes<sup>(1,13)</sup>.

Teniendo en cuenta la repercusión que la EHI tiene sobre el neurodesarrollo, todos los RN que hayan sido diagnosticados de esta entidad, deberán ser remitidos a una unidad de neuropediatria donde se establezca un plan de seguimiento, como mínimo hasta los dos años de edad, para detectar discapacidad neurológica de manera precoz<sup>(1,13)</sup>.

## **2.2.Neurodesarrollo**

### **2.2.1. Concepto de neurodesarrollo y dominios del desarrollo**

El concepto de neurodesarrollo hace referencia al proceso de maduración del sistema nervioso central (SNC), así como a la progresiva y paralela adquisición de habilidades funcionales en el niño conforme avanza su crecimiento, y abarca desde el periodo fetal hasta la edad adulta<sup>(14,15)</sup>.

El cerebro humano experimenta un rápido crecimiento en el primer año de vida, duplicando su volumen<sup>(16)</sup>. Este importante desarrollo del SNC se debe a la sinaptogenia, es decir, el establecimiento de conexiones entre las neuronas, la proliferación de la glía y a la mielinización de los axones<sup>(17)</sup>. Para el correcto y completo desarrollo del cerebro se considera crítico el proceso de regionalización cerebral, así como el aumento y remodelado de las prolongaciones de la neuronas y la poda sináptica (que hace referencia a la eliminación de contactos aberrantes). Así pues, alteraciones en alguna de estas vías

puede condicionar la aparición de trastornos del neurodesarrollo en relación con enfermedades neurológicas y psiquiátricas<sup>(17)</sup>.

Cabe destacar el carácter continuo y dinámico del neurodesarrollo, donde de forma simultánea se dan múltiples procesos y se adquieren diferentes habilidades<sup>(15)</sup>. Los niños aprenden mejor cuando las nuevas tareas son ligeramente más difíciles que las previamente aprendidas, dicho grado de dificultad se denomina “zona de desarrollo próximo”<sup>(16)</sup>. Por tanto, el desarrollo ocurre de forma secuencial, es decir, el acúmulo de funciones simples forman la base para el aprendizaje de habilidades más complejas.

Por otro lado, y con la intención de profundizar en el tema, puede resultar útil conceptualizar el funcionamiento del desarrollo neurológico del niño abarcando varios dominios, que incluyen<sup>(4,16)</sup>: función motora (gruesa y fina), comunicación y lenguaje (receptivo y expresivo), cognición y aprendizaje, emocional y conductual (o salud mental), y por último social. A pesar de que dicha clasificación propone diferentes grupos de competencias que pueden parecer independientes, es importante tener en cuenta que estos dominios están interrelacionados. Las habilidades adquiridas de forma temprana durante la primera infancia forman pilares vitales para las competencias posteriores, no solo dentro del mismo dominio sino también entre dominios.

### 2.2.2. Trastornos del neurodesarrollo

Tradicionalmente se ha utilizado el término “retraso del desarrollo” para referirse a aquellos niños que se desvían en el proceso madurativo normativo y no adquieren los hitos del desarrollo a la edad que cabría esperar. No obstante, se prefiere hablar de “trastornos del desarrollo” ya que el primer término aporta un sentido de menor gravedad y podría incitar a adoptar una actitud expectante. Actualmente, ambos términos se suelen sustituir por el concepto “trastornos del neurodesarrollo”, que alude a alteraciones en el desarrollo de funciones vinculadas a la maduración del SNC que tienen su origen en la infancia, la niñez o la adolescencia, con un curso estable y que pueden permanecer durante toda la vida<sup>(18)</sup>.

Así pues, los trastornos del neurodesarrollo comprenden un amplio abanico de alteraciones que suponen una limitación en el funcionamiento cognitivo o adaptativo, dando lugar a trastornos de conducta o déficit intelectual. Es importante recalcar el

carácter provisional de este diagnóstico hasta que el niño alcance la edad necesaria para ser valorado con test psicométricos específicos que aporten un diagnóstico definitivo<sup>(14,18)</sup>. Se estima que alrededor de un 16% de todos los niños tienen algún trastorno englobado dentro de los “Trastornos del desarrollo”. Estudios realizados en España muestran una prevalencia de un 11% en niños de 0-6 años<sup>(19)</sup>.

Las causas de estos trastornos pueden ser muy variadas: anomalías genéticas (Síndrome de Down, X frágil, Síndrome Dravet, etc. ), exposición a tóxicos durante la gestación (alcohol y otras drogas), infecciones prenatales o perinatales (rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, etc.), eventos perinatales adversos (asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica, hiperbilirrubinemia neonatal, etc), inmadurez del SNC al nacimiento (grandes prematuros)<sup>(17)</sup> o ambientales (bajo nivel socioeconómico, bajo nivel de estudios de los padres, privación social, déficit nutricionales, etc.)<sup>(14)</sup>.

A raíz de los avances en diversas disciplinas como la genética, la neurología, la biología molecular y las ciencias sociales se ha propuesto un “marco teórico bioecológico del desarrollo”, donde los ambientes sociales y físicos interactúan con los procesos biológicos. Las experiencias y estímulos ambientales tempranos pueden modificar la expresión de los genes, especialmente aquellas que producen altos niveles de estrés, dan lugar a cambios epigenéticos como la metilación del ADN y la acetilación de histonas. Dichos cambios pueden tener efectos a largo plazo sobre el desarrollo e incluso transmitirlos a futuras generaciones<sup>(16)</sup>. El impacto del ambiente sobre el contenido genético puede originar alteraciones funcionales y en consecuencia, producir retrasos del desarrollo y discapacidad intelectual, además de patologías como los trastornos del espectro autista (TEA) y esquizofrenia<sup>(17)</sup>.

### 2.2.3. Detección precoz. Métodos de cribado del desarrollo

El cribado o “screening” del desarrollo consiste en la detección de signos de alarma que pueden indicar la necesidad de una evaluación más exhaustiva<sup>(20)</sup>. Generalmente se basan en la administración de cuestionarios estandarizados compuestos por listas de hitos evolutivos o indicadores del desarrollo, es decir, habilidades que la mayoría de los niños pueden realizar a una determinada edad. *Grosso modo*, las pruebas de cribado pueden clasificarse en generales, si valoran varios dominios y utilizan los hitos evolutivos como fundamento; y en específicas, cuando diagnostican un síndrome o

enfermedad concreta, como es el caso del M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*)<sup>(16,20)</sup>.

Los “periodos críticos del desarrollo” tienen lugar desde la vida intrauterina hasta los tres años de edad. En dichos periodos el SNC experimenta un gran crecimiento y diferenciación, lo cual va acompañado de mayor susceptibilidad a factores de riesgo. También en esta etapa encontramos una mayor plasticidad neuronal, es decir, el cerebro es capaz de moldear sus circuitos funcionales a través de nuevas experiencias<sup>(16)</sup>. Aquí reside la importancia del diagnóstico precoz, puesto que la intervención en esta etapa es fundamental para aumentar las posibilidades de tratamiento, así como disminuir la discapacidad y otras secuelas a largo plazo<sup>(14)</sup>.

La efectividad de la Atención Temprana ha sido demostrada en numerosos estudios, siempre y cuando exista un nexo bien establecido entre detección precoz e intervención a la mayor brevedad posible<sup>(20)</sup>. Al descubrir un retraso en el desarrollo se deben activar las vías necesarias para que el niño sea derivado a las consultas de Neuropediatría y/o a los servicios de Atención Temprana<sup>(15)</sup>. La intervención debe estar coordinada por un equipo multidisciplinar donde se incluyen psicólogos, psicopedagogos, neuropediatras, logopedas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y trabajadores sociales. Todos ellos contribuirán desde su campo de especialización en resolver las diferentes necesidades y problemas de los niños con trastornos del neurodesarrollo.

Lamentablemente la situación actual en cuanto al diagnóstico precoz difiere bastante de la ideal. Muchos trastornos del desarrollo son detectados de manera tardía, privando a esos niños de la oportunidad de beneficiarse de las intervenciones de Atención Temprana. Así pues, se calcula que en EE.UU. menos de un 30% de los niños con alguna alteración son identificados antes de entrar a la escuela<sup>(16)</sup>, y aunque en España no se conocen cifras con exactitud, expertos sugieren que el porcentaje de diagnóstico tardío es alto<sup>(20)</sup>. Dentro de las posibles causas del infradiagnóstico se pueden citar<sup>(16,20)</sup>:

- La elevada carga asistencial, que imposibilita realizar adecuadamente cuestionarios de cribado a la vez que se compagina con la exploración completa del niño en las consultas de atención primaria.

- Falta de formación específica del pediatra acerca del desarrollo psicomotor y los trastornos. También puede haber un desconocimiento y falta de familiaridad con los métodos de cribado y su aplicación.
- Falta de accesibilidad a los test de cribado y de estudios adecuados de validación de los mismos.

A la hora de analizar un método de cribado se tendrán en cuenta una serie de características que definen un “screening del desarrollo óptimo”, tales como la rentabilidad económica y clínica, que sea sencillo y rápido de administrar, que abarque la totalidad de los dominios del desarrollo, la aplicabilidad a un amplio intervalo de edades y que posea buena fiabilidad, validez y capacidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad >70-80%)(<sup>16,18,20</sup>). Existe una amplia gama de cuestionarios o test para detectar trastornos del desarrollo. Muchos de estos se fundamentan en los hitos evolutivos y/o son derivados simples de escalas más elaboradas consideradas como el *Gold standar* para el diagnóstico de los trastornos del desarrollo, como la escala Bayley y la escala Battelle.

Actualmente han tomado mayor relevancia los test del desarrollo que son realizados por los padres o cuidadores principales de los niños, y se ha comprobado la fiabilidad de los mismos. Las respuestas de los padres tienen una sensibilidad del 70% y una especificidad del 73% (<sup>19</sup>). Sin duda este tipo de “autocuestionarios” posee numerosas ventajas como la reducción de costes y el ahorro de tiempo en consulta. Además, pueden mejorar la relación médico-padres al hacerlos partícipes del desarrollo de sus hijos, permitiendo que aprendan los hitos del desarrollo, y fomentan su implicación y el seguimiento de posibles intervenciones futuras(<sup>20,21</sup>).

#### 2.2.4. Cuestionario Ages and Stages Questionnaires (ASQ-3)

Dentro de la gran diversidad de métodos de screening de las alteraciones del desarrollo, la Escala de Bayley es considerada el método de referencia. No obstante, la aplicación de dicha herramienta supone un elevado coste en tiempo y personal altamente especializado. Como se ha comentado, existen otros métodos que permiten una evaluación de manera sencilla con cuestionarios para padres y/o cuidadores. El más utilizado es el ASQ-3, que fue desarrollado en la Universidad de Oregón, posteriormente

actualizado, traducido al español y validado en diversos países como Chile, Argentina y España<sup>(22, 23)</sup>.

La 3ª edición del ASQ está formada por un conjunto de cuestionarios que permite evaluar el desarrollo psicomotor de los niños desde el mes de vida hasta los cinco años y medio. Se trata de una herramienta fácil y rápida (10-15 minutos) y consta de un total de 21 cuestionarios adecuados a la edad. La primera hoja de cada cuestionario corresponde con la “hoja de información familiar” que recopila datos demográficos. Posteriormente los test ASQ-3 se componen de 30 preguntas distribuidas en cinco dominios del desarrollo: comunicación, motor grueso, motor fino, resolución de problemas y socio-individual.

El padre o madre deberá responder a cada pregunta (6 en cada dominio) según su hijo realiza o no la actividad que se propone en cada una: “sí, lo hace habitualmente” ( se valora con 10 puntos), “solo a veces” (puntuá 5 puntos) o “todavía no lo realiza” (recibe 0 puntos). Tras ello, encontramos un apartado denominado “Observaciones generales” que contiene de 4 a 10 preguntas sobre el desarrollo general del niño y pretende verificar las preocupaciones de los padres.

### **3. Justificación, hipótesis de trabajo y objetivos**

Los datos epidemiológicos de la EHI en nuestro país no muestran una elevada incidencia (0.7/1000 RNV). Sin embargo, y a pesar de la mejora en el manejo diagnóstico y terapéutico (hipotermia terapéutica), la EHI continúa siendo una las principales causas de mortalidad y morbilidad neurológica en el periodo perinatal<sup>(1,5)</sup>.

Los neonatos afectados por EHI pueden presentar retrasos en todos los sectores de los hitos del desarrollo. Así pues, numerosos estudios han evaluado las consecuencias neurológicas de la EHI comparando los diferentes estadios de gravedad clínica. Tradicionalmente se ha considerado que la EHI leve no supone ningún riesgo de mortalidad o secuelas a largo plazo. En la EHI moderada, la frecuencia de discapacidad neurológica moderada-grave varía entre un 20-45%. Por su parte, la EHI grave presenta una elevada mortalidad (50-70%) y las secuelas neurológicas aparecen en la práctica totalidad de los supervivientes<sup>(1,13)</sup>.

No obstante, estudios a largo plazo señalan que los niños con EHI leve presentan un índice de trastornos del desarrollo mayor de lo que se había considerado hasta ahora. Dentro de dichas alteraciones se observaron: problemas motores finos en ausencia de parálisis cerebral, trastornos neuropsicológicos y de memoria, problemas conductuales con repercusión en la vida diaria (problemas de atención y de integración social) y necesidades educativas especiales<sup>(13)</sup>.

En definitiva, la comparación del desarrollo psicomotor de los niños con EHI en los diferentes estadios, prestando especial atención a aquellos diagnosticados de EHI leve, adquiere relevancia. Si se demuestra la presencia de alteraciones del desarrollo en los pacientes con estadio leve, estos deberían incluirse también en programas de seguimiento que valoren la aparición de posibles secuelas neurológicas para iniciar programas de atención temprana de manera precoz. Además, la consideración de estos pacientes como “fuera de riesgo” entraría en debate, e incluso se debería valorar de manera pormenorizada si este grupo sería candidato a tratamiento con hipotermia terapéutica, y si ello podría repercutir positivamente sobre las posibles alteraciones del desarrollo.

Objetivo principal del proyecto:

- Comparar el desarrollo psicomotor de los niños incluidos en el estudio, y establecer si los pacientes con acidosis fetal y/o encefalopatía leve presentan alteración en el neurodesarrollo.

Objetivos secundarios del proyecto:

- Describir las diferentes alteraciones del desarrollo que aparecen en relación con la EHI, y si las hubiera, en los pacientes con acidosis fetal aislada.
- Valorar posibles factores de riesgo y factores pronósticos en la EHI.
- Valorar posibles factores de riesgo que afecten a la cronología del neurodesarrollo.
- Valorar la utilidad de los cuestionarios ASQ-3 en la evaluación del desarrollo de los niños con EHI.

## **4. Material y métodos**

### **4.1. Diseño del estudio**

Estudio observacional prospectivo de niños nacidos en 2017 en un hospital de tercer nivel. Se establecen tres grupos de pacientes: 1) Niños sin antecedentes destacables

en el periodo perinatal (grupo sano-control) ; 2) pacientes con acidosis fetal intraparto aislada; 3) pacientes afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica (leve, moderada y grave). Mediante los cuestionarios ASQ-3 se valoró el desarrollo psicomotor durante el año 2019 al cumplir la edad de 23 a 25 meses y 15 días, y se compararon los diferentes grupos.

#### **4.2. Sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión**

Niños nacidos entre enero y diciembre de 2017 en el CHUNSC con antecedentes personales de acidosis fetal intraparto aislada ( $\text{pH} < 7.25$ ), y pacientes con datos de encefalopatía hipóxico-isquémica leve, moderada y grave al nacimiento. El grupo control lo constituyeron niños sin patología perinatal importante y con  $\text{pH}$  en arteria umbilical  $> 7.25$  nacidos en dicho periodo en el mismo hospital.

En 2017 en el CHUNSC nacieron 3024 RNV. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y contactar con los padres, un total de 133 dieron su consentimiento y accedieron a cumplimentar el cuestionario ASQ-3, pasando a constituir el grupo de niños con acidosis fetal. Por su parte, el grupo control se extrajo de niños nacidos en ese mismo año y hospital, de forma aleatoria. Finalmente, tras aplicar los criterios de exclusión y contactar con los padres, dicho grupo quedó formado por 169 niños. En ese año se registraron 10 niños con diagnóstico de EHI: cuatro casos de EHI leve, tres casos de EHI moderada y tres casos de EHI grave. La clasificación de la gravedad de la EHI se realizó mediante la escala de Sarnat (*tabla 1*). Debido a la pequeña muestra no fue posible comparar estadísticamente cada uno de los estadios con el resto de grupos, por lo que se estableció un grupo denominado “EHI” sin diferenciar los estadios de gravedad. No obstante, dichos casos se describirán de manera pormenorizada.

Criterios de inclusión:

- Edad gestacional al nacimiento  $\geq 35$  semanas.
- Niños que cumplieran de 23 a 26 meses en 2019, nacidos en el CHUNSC con diagnóstico de EHI leve, moderada y grave.
- Niños que cumplieran de 23 a 26 meses en 2019, nacidos en el CHUNSC y que presentaron un  $\text{pH}$  en arteria umbilical  $< 7.25$ .

- Para el grupo control : niños que cumplieran de 23 a 26 meses en 2019, nacidos en un hospital de tercer nivel, sin antecedentes destacables en el periodo perinatal y con pH > 7.25.

Criterios de exclusión:

- Edad gestacional al nacimiento <35 semanas.
- Pacientes con otros cuadros neurológicos que pudieran cursar con alteración del neurodesarrollo (cromosomopatías, síndromes malformativos y errores innatos del metabolismo).
- Para el grupo control se excluyeron pacientes con pH<7.25 en arteria umbilical y/o aquellos que presentaron hipoglucemias durante los primeros días de vida.

#### **4.3. Variables del estudio**

De cada paciente se recogieron las siguientes variables de interés: sexo, peso al nacimiento (en gramos), fecha de nacimiento, edad gestacional (EG) en semanas, el tipo de parto (vaginal, instrumental o cesárea), las puntuaciones en el test de Apgar 1/5/10 minutos de vida, el pH de cordón o pH en equilibrio ácido-base extraído a la hora de vida y necesidad de reanimación cardiopulmonar (RCP). Con la intención de unificar criterios a la hora de recabar los datos relacionados con las técnicas de RCP se estableció la siguiente clasificación: tipo I oxigenoterapia con mascarilla; tipo II oxigenoterapia con presión positiva intermitente; III intubación y/o masaje cardiaco; IV administración de fármacos (aminas). Además, se incluyeron las cifras de glucemia (se tomó el valor más bajo registrado durante las primeras 24 horas de vida en mg/dL). En lo que refiere a los antecedentes maternos, se recabó información sobre edad materna, hábitos tóxicos (tabaquismo), la presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) incluyendo tanto los diagnósticos de diabetes pregestacional como gestacional, y nivel de estudios de los padres (madre/padre según quien respondió al cuestionario): analfabeto, estudios primarios, secundaria, bachiller, ciclo de formación profesional (FP) o universitario. Asimismo se recogieron datos sobre los tratamientos aplicados (hipotermia terapéutica, corrección de la glucemia, anticonvulsivantes, antibióticos, fototerapia y aminas), exploración neurológica al nacimiento y al alta, pruebas de neuroimagen (ecografía transfontanelar y RM), EEG/aEEG (trazados continuo, discontinuo, brote-

supresión, continuo bajo voltaje, inactivo/isoeléctrico), y por último las puntuaciones y respuestas a las observaciones generales del cuestionario ASQ-3.

#### 4.4. Plan de trabajo y fuentes de datos

El presente estudio recibió un dictamen favorable tras la evaluación por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. La duración del proyecto de investigación fue de un total de 17 meses, de los cuales los primeros 13 meses (de enero de 2019 a enero de 2020) consistieron en la valoración del desarrollo psicomotor a través los cuestionarios ASQ-3. Posteriormente, de febrero a mayo de 2020 se llevó a cabo la recogida de la variables y el procesamiento de los datos obtenidos, el análisis estadístico y la redacción de la memoria de este proyecto de investigación.

La variables procedentes de la historia clínica se obtuvieron a partir de una base de datos codificada, del tal manera que los datos clínico-asistenciales de los pacientes fueron previamente disociados de sus datos personales identificativos. Este proceso garantiza la intimidad y confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos.

La evaluación del neurodesarrollo se realizó vía telefónica. Se contactó con los padres de los niños y, tras explicar el proyecto y dar su consentimiento respondieron a la diferentes preguntas que integran el “cuestionario de 24 meses” del ASQ-3 (*Anexo I*), el cual está diseñado para edades comprendidas entre los 23 meses a 25 meses y 15 días. El resultado de la prueba se valoró de manera global, así como en cada uno de los dominios del desarrollo (comunicación, motor grueso, motor fino, resolución de problemas y socio-individual). A la hora de la corrección de los cuestionarios, en caso de que hubiesen preguntas sin contestar se realizó un ajuste de la puntuación. Mediante la *tabla 2* se corrigieron las puntuaciones con el objetivo de no penalizar al niño en caso de que los padres no hubiesen podido responder a una o dos preguntas dentro de un mismo dominio.

Puntuación del área del desarrollo	Puntuación ajustada del área del desarrollo – Falta 1 respuesta	Puntuación ajustada del área del desarrollo – Faltan 2 respuestas
50	60	-
45	54	-
40	48	60
35	42	52.50

30	36	45
25	30	27.50
20	24	30
15	18	22.50
10	12	15
5	6	7.50
0	0	0

Tabla 2. Puntajes ajustados del ASQ-3. De la Guía rápida en español de las autoras J. Squires y D. Bricker<sup>(23)</sup>.

Se consideraron patológicas las puntuaciones inferiores a 2 desviaciones estándar (DS), que según la guía de uso del ASQ-3 se establecen en los siguientes puntos de corte: 25.17 para comunicación, 38.07 en el área motora gruesa, 35.16 en motora fina, 29.78 para resolución de problemas y 31.54 en el dominio socio-individual. Además, se estableció una puntuación de 251 total del ASQ-3 como límite para discriminar el riesgo de déficit del desarrollo global, tomando como referencia el estudio de Demestre et al. <sup>(22)</sup>. Por otro lado, en base a la investigación de Guillot et al. <sup>(24)</sup>, también se definió como retraso del desarrollo global una puntuación de 2 SD por debajo de la media en tres o más dominios<sup>(24)</sup>.

#### 4.5. Análisis estadístico

El procesamiento de los datos se realizó con el programa estadístico *R Core Team* (2019). Las variables categóricas se expresaron en frecuencias (N) y proporciones (%), y fueron comparadas mediante el test de independencia de Chi-cuadrado, mientras que cuando no se cumplían los supuestos de aplicación se empleó la prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables continuas, fueron descritas mediante medias  $\pm$  1 desviación típica y su comparación en los diferentes grupos se obtuvo a través del test de la t de Student y cuando no se pudo suponer la normalidad, la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para la prueba de normalidad se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## 5. Resultados

### 5.1. Características perinatales y neonatales

En el total de la muestra del presente estudio encontramos 184 varones (58.60% del total) frente a 130 mujeres (41.40%). El grupo de acidosis fetal presentó la mayor

proporción de varones, sin embargo no se observan diferencias significativas en la distribución por sexo en los diferentes grupos ( $p=0.333$ ).

Se encontraron diferencias significativas respecto al tipo de parto ( $p<0.001$ ). El mayor porcentaje de partos vaginales se dio en el grupo control (69.20%), mientras que fue en el grupo de EHI donde se observó mayor proporción de cesáreas (80%). En el grupo de acidosis fetal un 21.20% requirió instrumental para la finalización del parto, un valor considerablemente mayor en comparación con el grupo control (9.20% ;  $p=0.037$ ).

Variables	Sano-Control (N=169)	Acidosis fetal (N=133)	EHI (N=10)	p
<b>Sexo</b>				0.333
- Varón	95(56.20)	83(62.40)	5(50)	
- Mujer	74(43.80)	50(37.60)	5(50)	
<b>EG</b>	39.60 ± 1.30	39.10 ± 1.70	39.60 ± 1.50	0.039
<b>Peso al nacimiento</b>	3288.40 ± 441.60	3123.10 ± 562.20	3279.8 ± 610.50	0.037
<b>Tipo de parto</b>				<0.001
- Vaginal	45(69.20)	76(57.60)	2(20)	0.01
- Instrumental	6(9.20)	28(21.20)	0(0)	0.037
- Cesárea	14(21.50)	28(21.20)	8(80)	<0.001
<b>Apgar 1 min</b>	8.80 ± 0.90	7.70 ± 1.80	2.60 ± 2.50	<0.001
<b>Apgar 5 min</b>	9.80 ± 0.50	8.90 ± 1.40	4.40 ± 2.70	<0.001
<b>Apgar 10 min</b>	10 ± 0	8.20 ± 1.20	6.30 ± 1.70	0.01
<b>pH de cordón</b>	7.30 ± 0.10	7.20 ± 0.80	6.92 ± 0.10	<0.001
<b>RCP</b>				<0.001
- No RCP	62(95.40)	97(72.90)	0(0)	<0.001
- Tipo I	0(0)	2(1.50)	0(0)	1
- Tipo II	3(4.60)	32(24.10)	5(50)	<0.001
- Tipo III	0(0)	1(0.80)	0(0)	1
- Tipo IV	0(0)	1(0.80)	5(50)	<0.001
<b>Glucemia</b>	60.70 ± 13.90	68.90 ± 31.60	78.50 ± 58.50	0.083

Tabla 3. Características perinatales y neonatales de los niños incluidos en la muestra.

La puntuación en el test de Apgar al minuto, a los 5 minutos y a los 10 minutos de vida muestran diferencias significativas entre grupos ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$  y  $p=0.001$  respectivamente). Existe una tendencia a puntuaciones más bajas en el grupo de EHI con medias que van desde 2.60 para el primer minuto hasta 6.30 al minuto 10. En el otro extremo, las medias más altas se observan en el grupo control: 8.80 al minuto, 9.80 a los 5 minutos y 10 puntos a los 10 minutos. Las medias del pH de cordón también difieren

significativamente ( $p < 0.001$ ). El valor más bajo lo encontramos en los niños con antecedentes de EHI (6.92), seguido del grupo de acidosis fetal (7.20) y del grupo control (7.30).

En el grupo de EHI la totalidad de los pacientes requirió RCP (50% tipo IV y 50% tipo II). Por tanto, existe diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) con respecto a los otros grupos, donde solo un 4.60% de los controles y un 27.10% del grupo de acidosis fetal necesitó algún tipo de técnica de reanimación. Además, a pesar de observar niveles medios de glucemia ligeramente superiores en el grupo de EHI, no alcanza la significación estadística ( $p = 0.083$ ).

## **5.2. Antecedentes maternos y nivel de estudios de los padres**

En la *tabla 4* se describen los antecedentes maternos. La edad media de las madres al momento del parto para el grupo control fue de 32.80 años, mientras que en los niños con acidosis fetal fue de 33.10 y en los niños con EHI levemente inferior a las anteriores (30.80), sin suponer ello una diferencia significativa ( $p = 0.487$ ). La distribución por grupos de las frecuencias de madres con edad  $\geq 35$  y  $\geq 40$  no presentó disparidad importante ( $p = 0.633$  y  $p = 0.156$ ).

El 30% y el 11.40% de las madres del grupo EHI y acidosis fetal respectivamente, consumían tabaco. Además, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de antecedentes DM e hipertensión arterial HTA en los tres grupos. Por el contrario, los antecedentes de obesidad sí mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en los diversos grupos, destacando el grupo con EHI, donde hasta el 40% de las madres presentaban un IMC  $> 30$ .

Los niveles educativos de los padres tenían una distribución similar por grupos, destacando en primer lugar el nivel universitario, puesto que supuso un 34.40% del total, seguido de los estudios de formación profesional (27.30%) y en tercer lugar existía un empate entre los estudios de bachiller y secundaria (17.50%).

Variables	Sano-Control (N=169)	Acidosis fetal (N=133)	EHI (N=10)	p
<b>Edad materna</b>	32.80 ± 5.40	33.10 ± 6.10	30.80 ± 4.50	0.487
- ≥ 35	29(45.30)	60(45.50)	3(30)	0.633
- ≥ 40	4(6.20)	18(13.60)	0(0)	0.156
<b>Tóxicos</b>				
- Tabaco	6(9.20)	15(11.40)	3(30)	0.16
- Otras drogas	2(3.10)	2(1.50)	0(0)	0.672
<b>HTA</b>	2(3.10)	9(6.80)	1(10)	0.287
<b>Obesidad</b>	0(0)	6(4.50)	4(40)	<0.001
<b>DM</b>	6(9.20)	11(8.30)	1(10)	0.967
<b>Nivel estudios</b>				0.593
- Analfabeto	1(0.60)	0(0)	0(0)	1
- E. Primarios	7(4.10)	2(1.50)	0(0)	0.421
- Secundaria	32(18.90)	20(15.0)	2(33.30)	0.287
- Bachiller	25(14.80)	28(21.10)	1(16.70)	0.305
- Ciclo FP	43(25.40)	40(30.10)	1(16.70)	0.61
- Universitario	61(36.10)	43(32.30)	2(33.30)	0.848

Tabla 4. Antecedentes maternos y nivel de estudios de los padres.

### 5.3. Tratamientos aplicados

En el grupo de EHI el 100% recibió algún tipo de tratamiento, en el grupo de acidosis fetal un 87.20%, y tan solo un 10.90% en el grupo control. Se encontraron diferencias significativas entre los distintos tipos de tratamiento en los tres grupos. En la *tabla 5* se presentan los tratamientos que se aplicaron.

Variables	Sano-Control (N=169)	Acidosis fetal (N=133)	EHI (N=10)	p
<b>Recibieron tratamiento</b>	7(10.90)	116(87.20)	10(100)	<0.001
<b>Hipotermia</b>	0(0)	0(0)	6(60)	<0.001
<b>Corrección glucemia</b>				
- Glucosa	0(0)	12(9.20)	3(30)	<0.001
- Insulina	0(0)	2(1.50)	3(30)	<0.001
<b>Anticonvulsivantes</b>	0(0)	4(3)	2(20)	0.011
<b>Antibióticos</b>	3(4.60)	68(51.50)	9(90)	<.001
<b>Fototerapia</b>	5(7.70)	28(21.20)	0(0)	0.019
<b>Aminas</b>	0(0)	5(3.80)	5(50)	<.001

Tabla 5. Tratamientos aplicados a los niños incluidos en la muestra.

### 5.4. Exploración neurológica y pruebas complementarias

La exploración neurológica al ingreso fue patológica en el 100% de los pacientes con EHI, en el 16.80% del grupo de acidosis fetal y en ninguno de los controles. Estos datos evidencian una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p < 0.001$ ),

tanto en la exploración como en la realización de las pruebas complementarias y los resultados de las mismas, con una mayor proporción de hallazgos patológicos en el grupo de EHI, seguido muy de lejos por el grupo acidosis fetal. Dichos datos desglosados por tipo de prueba diagnóstica se pueden revisar en la *tabla 6*.

<b>Variables</b>	<b>Sano-Control (N=169)</b>	<b>Acidosis fetal (N=133)</b>	<b>EHI (N=10)</b>	<b>p</b>
<b>Exploración al ingreso</b>				<0.001
- Normal	65(100)	109(83.20)	0(0)	
- Patológica	0(0)	22(16.80)	10(100)	
<b>Exploración al alta</b>				0.001
- Normal	65(100)	131(100)	5(71.40)	
- Patológica	0(0)	0(0)	2(28.60)	
<b>EcoTFN</b>				<0.001
- Normal	2(3.10)	27(20.60)	6(60)	<0.001
- Patológica	0(0)	3(2.30)	4(40)	<0.001
- No realizada	63(96.90)	101(77.10)	0(0)	<0.001
<b>Resonancia magnética</b>				<0.001
- Normal	0(0)	0(0)	2(20)	0.002
- Patológica	0(0)	4(3)	1(10)	0.113
- No realizada	65(100)	128(97)	7(70)	0.002
<b>EEG</b>				<0.001
- Normal	0(0)	9(6.80)	5(50)	<0.001
- Patológica	0(0)	2(1.50)	4(40)	<0.001
- No realizado	65(100)	121(91.70)	1(10)	<0.001
<b>aEEG</b>				<0.001
- Realizado	0(0)	7(5.30)	10(100)	
- No realizado	65(100)	125(94.70)	0(0)	

*Tabla 6. Resumen de los resultados de la exploración neurológica y pruebas complementarias. EcoTFN: ecografía transfontanelar.*

### 5.5. Resultados del cuestionario ASQ-3

Los siguientes datos adquieren gran trascendencia en relación con el objetivo principal del estudio. En la *tabla 7* se comparan las puntuaciones obtenidas en el cuestionario ASQ-3, tanto de manera global como por dominios, entre el grupo control y el grupo de acidosis fetal. Existen diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) en las medias de la puntuación total del ASQ3, 252.07 y 235.23, en el grupo control y el de acidosis, respectivamente. Si consideramos como retraso global la presencia de puntuaciones menores a dos desviaciones estándar (DS) en tres o más áreas del desarrollo, se observa un 1.20% de pacientes con retraso global del desarrollo en el grupo control versus un

3.80% en el grupo acidosis. Por el contrario, si se establece el punto de corte en 251 para discriminar la presencia de retraso global, las cifras se modifican y la diferencia entre los grupos alcanza la significación estadística ( $p=0.002$ ): 77 (45.60%) pacientes con resultado global patológico en los controles contra 86 (63.90%) en el grupo de acidosis fetal.

En la evaluación de los dominios del desarrollo encontramos que las puntuaciones medias son significativamente mayores en el grupo control, salvo en el área motora fina. Asimismo, al establecer los puntos de corte en cada dominio las proporciones de resultados considerados patológicos son mayores en el grupo de acidosis fetal. Dichas diferencias alcanzan la significación estadística en la áreas de comunicación ( $p=0.044$ ) y socio individual ( $p=0.025$ ).

<b>Variables</b>	<b>Control (N=169)</b>	<b>Acidosis fetal (N=133)</b>	<b>p</b>
<b>ASQ-3 puntuación global</b>	252.07±26.83	235.23±39.66	<0.001
- Retraso global *	2(1.20)	5(3.80)	0.247
- Retraso global **	77(45.60)	85(63.90)	0.002
<b>Comunicación</b>	47.58±14.41	42.09±16.01	0.002
- Patológica	18(10.70)	26(19.50)	0.044
- No patológica	151(89.30)	107(80.50)	
<b>Motor grueso</b>	55.97±6.25	52.38±9.83	<0.001
- Patológica	3(1.80)	9(6.80)	0.056
- No patológica	166(98.20)	124(93.20)	
<b>Motor fino</b>	53.56±7.76	52.34±9.17	0.222
- Patológica	3(1.80)	5(3.80)	0.307
- No patológica	166(98.20)	128(96.2)	
<b>Resolución de problemas</b>	44.64±9.55	42.24±10.71	0.044
- Patológica	8(4.70)	12(9)	0.21
- No patológica	161(95.30)	121(91)	
<b>Socio-individual</b>	50.32±7.80	46.18±10.13	<0.001
- Patológica	5(3)	13(9.8)	0.025
- No patológica	164(97)	120(90.2)	

Tabla 7. Resultados en el cuestionario ASQ-3: puntuaciones globales y por dominios. Retraso global\*: puntuaciones menores a 2 DS en tres o más áreas del desarrollo. Retraso global \*\*: punto de corte en 251.

Por otra parte, el análisis correlacional de los niveles de glucemia y la puntuación global en el ASQ-3 no fue estadísticamente significativo ( $p=0.095$ ). Se comparó también el nivel de estudios de los padres con las puntuaciones globales y por dominios del ASQ-3 sin encontrar diferencias significativas. En el caso de los niveles de pH, se objetivó una correlación positiva con las puntuaciones totales del cuestionario ( $p=0.007$ ), sin embargo dicha relación fue débil.

En relación con las respuestas del apartado “observaciones generales” del cuestionario, únicamente destacar que el 17.40% de los padres refirió preocupación sobre el comportamiento de su hijo, mientras que un 19% respondió que les preocupaba algún aspecto del desarrollo. Dentro de esta última pregunta, con mayor frecuencia dicha inquietud hacía referencia a la comunicación o lenguaje (54.20%).

### **5.6. Descripción de los casos de EHI**

En el grupo de EHI grave se registró la media más baja tanto en el peso al nacimiento (2964 gramos) como en la edad gestacional (38.70 semanas). Las puntuaciones en el test de Apgar fueron menores cuanto mayor fue el estadio de gravedad clínica. Así pues, en el grupo de EHI leve la media de puntuación al minuto, a los 5 y 10 minutos fue de cuatro puntos, mientras que en el grupo de EHI grave fue de tres puntos. En cuanto al pH de cordón, las medias muestran valores similares: 6.90, 7 y 6.80 para EHI leve, moderada y grave respectivamente. En dos pacientes con estadio grave se observó hiperglucemia (hasta 212 mg/dL), al tiempo que un recién nacido con EHI leve y otro con EHI grave presentaron hipoglucemias con valores de 19 y 4 mg/dL respectivamente. La existencia de algún evento centinela y/o estado fetal no tranquilizador se constató en la practica totalidad de los recién nacidos, de los cuales destacan: bradicardia severa mantenida, parada cardiorrespiratoria al nacimiento, circular de cordón, desprendimiento de placenta y prolapso de cordón.

En la mayoría de los casos se realizó cesárea (80%), a diferencia del parto vaginal que tan solo tuvo lugar en un RN dentro del grupo de EHI leve y en otro dentro de EHI moderada. En cuanto a la necesidad de RCP, a todos los pacientes con EHI leve se aplicaron técnicas de RCP tipo II, al igual que a un caso dentro del grupo de EHI

moderada. Aquellos que requirieron técnicas más avanzadas (tipo IV) fueron el conjunto de pacientes con estadio grave y dos neonatos del grupo de EHI moderada.

Se indicó hipotermia terapéutica a todo el grupo de EHI moderada y grave, y a ningún paciente con estadio leve, tal y como establece el protocolo del hospital. Además, el aEEG mostró un patrón continuo en todo los RN con EHI leve y moderada. En contraste, los trazados de brote-supresión e inactivo/isoeléctrico aparecieron en el grupo de mayor gravedad. La mortalidad en los casos de EHI grave fue del 100%, dado que los tres pacientes fallecieron dentro las primeras 96 horas de vida.

La media de las puntuaciones totales en el cuestionario ASQ-3 fue similar en los niños con antecedentes de EHI leve y moderada, 248 y 250 respectivamente. En el desglose por dominios tampoco existían diferencias, únicamente en el área motora gruesa y fina las puntuaciones fueron ligeramente superiores en el grupo de EHI leve. Si establecemos un punto de corte en 251 para determinar un trastorno global del desarrollo, lo presentaron dos niños con EHI leve y dos niños en el grupo de EHI moderada. Por el contrario, debido a que ningún paciente obtuvo puntuaciones consideradas patológicas dentro de algún dominio, al considerar la afectación global basada en la presencia de 2 DS en tres o más dominios, ninguno de ellos presentó dicha alteración.

## **6. Discusión**

Los datos recabados en el presente estudio muestran una incidencia de EHI global (leve, moderada o grave) de 3.3/1000 RNV en 2017. Esta cifra entra dentro del rango observado en países desarrollados (1-8/1000 RNV)<sup>(5)</sup>. No obstante, si tenemos en cuenta solo la incidencia de EHI moderada-grave (1.9/1000 RNV), esta se encontraría por encima de lo esperado comparado con los datos del estudio de Arnaez et al.<sup>(5)</sup>, donde la incidencia media en nuestro país en 2012-2013 era de 0.7/1000 RNV. Esas variaciones se podrían deber a diferencias inter-observador a la hora de aplicar las escalas de gradación, y a un aumento de la sospecha y capacidad diagnóstica. Sería interesante valorar la evolución por años y ver si existe un aumento de los casos en la última década.

La edad materna como factor de riesgo en el embarazo sigue siendo un tema de interés en la investigación actual. Históricamente, la edad materna avanzada se definió

para mujeres  $\geq 35$  años, hoy en día se han incluido nuevos términos como “edad materna muy avanzada” para mujeres con  $\geq 40$  años en el momento del parto<sup>(25)</sup>. En nuestra muestra la distribución de madres con edad  $\geq 35$  y  $\geq 40$  años fue similar en los diferentes grupos, al igual que tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad materna avanzada y las puntuaciones totales del ASQ-3. En contraposición, Pinheiro et al.<sup>(26)</sup>, concluyeron que las mujeres con edad materna avanzada tienen un mayor riesgo de resultados obstétricos y perinatales adversos. Además, en el estudio realizado por Schawrtz et al.<sup>(25)</sup>, establecen una asociación independiente entre el avance de la edad materna y la mayor incidencia de parto por cesárea. Este hecho se constató en nuestra muestra para madres con edad  $\geq 40$  años, donde el 40.90% tuvo un parto por cesárea frente a un 22.30% en el grupo de madres con edad  $< 40$ , aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p=0.285$ ). Es probable que esta mayor frecuencia de cesáreas pueda estar relacionada con cambios fisiológicos que afecten a la progresión del parto, y asociada a enfermedades que aparecen con el aumento de los años en la población (HTA, DM, etc.)

En nuestro medio se encontraron diferencias importantes en los distintos grupos respecto a la distribución de los antecedentes de obesidad materna. En el grupo con EHI, hasta el 40% de las madres presentaban un IMC  $>30$ . Además, la mayor presencia de obesidad en las formas graves de encefalopatía podría indicar cierta relación entre el IMC y la mayor probabilidad de eventos hipóxicos que impliquen mayor morbilidad perinatal. Aún así, estos datos se deben interpretar con cautela y podrían ser de interés para la realización de futuras investigaciones.

Estos resultados son consistentes con los datos reflejados en un artículo de Khalak et al.<sup>(27)</sup>, donde valoran si la obesidad materna es un factor de riesgo para el desarrollo de EHI. Al evaluar el impacto del IMC materno y la presencia de diabetes sobre el riesgo de asfixia neonatal, se demostró que los neonatos nacidos de madres obesas tenían más probabilidades de necesitar ventilación asistida y tener puntuaciones en el test de Apgar a los 5 minutos inferiores ( $p<0.001$ ), además de mayor frecuencia de diagnósticos de EHI con un odds ratio de 1.96 (1.33–2.89). Por otro lado, Peebles et al.<sup>(28)</sup>, plantean que la ganancia ponderal en la gestación puede ser un importante factor modificable para reducir el riesgo tanto de EHI como de resultados neonatales desfavorables.

Se conoce que el consumo de tabaco durante la gestación produce un aumento de la carboxihemoglobina fetal y un deterioro en el suministro de oxígeno. Esta situación de hipoxemia fetal crónica se ha relacionado con un aumento del riesgo de secuelas tales como encefalopatía hipóxico-isquémica, policitemia e hipertensión pulmonar<sup>(2)</sup>. En esa misma línea, en nuestro estudio la prevalencia de madres fumadoras resultó considerablemente mayor en los grupo de EHI (30%) y acidosis fetal (11.40%) con respecto al grupo control (9.20%).

En nuestra muestra los niños de madres fumadoras presentaron una media en la puntuación total del ASQ-3 de 220.80 frente a 243.50 puntos en las madres no fumadoras ( $p=0.004$ ). Asimismo, en los dominios motor fino, resolución de problemas y socio-individual se observa que la presencia de antecedentes de tabaco supone un detrimento importante en las puntuaciones obtenidas. De esta manera, nuestra investigación apoyaría la información aportada por Stevenson et al.<sup>(2)</sup>, que concluye que la exposición prenatal al tabaco aumenta el riesgo de resultados negativos en el embarazo y puede existir asociación entre la exposición prenatal a la nicotina y efectos adversos en el neurodesarrollo.

En el resto de antecedentes maternos no se encontraron diferencias importantes en relación a la presencia de antecedentes de DM e HTA en los diferentes grupos. De manera similar, en el estudio de Peebles et al.,<sup>(28)</sup> no se detectaron diferencias en la distribución de hipertensión inducida por el embarazo (hipertensión gestacional o preeclampsia).

En cuanto al tipo de parto, cabe destacar la elevada frecuencia de cesáreas observadas en el grupo de EHI (80%), en comparación con los otros grupos donde fueron similares ( $p<0.001$ ). Estos resultados coinciden con los hallazgos de otros estudios, donde consideran el parto por cesárea como un factor de riesgo para el desarrollo de EHI<sup>(28)</sup>. No obstante, es probablemente una consecuencia, y no una causa de EHI puesto que la presencia de un estado fetal no tranquilizador intraparto generalmente conduce a la realización de una cesárea urgente.

La evaluación del desarrollo psicomotor mediante el cuestionario ASQ-3 ha resultado satisfactoria en cuanto a su sencillez, tiempo intermedio de realización y al hacer partícipes a los padres en el proceso. Diferentes estudios de investigación han

demostrado que se pueden detectar con fiabilidad y validez alteraciones del desarrollo mediante el uso de los instrumentos estandarizados como el ASQ-3<sup>(14,22)</sup>. Incluso se han utilizado para la evaluación del neurodesarrollo en los niños con EHI<sup>(24,29)</sup>. Lindsay et al.<sup>(29)</sup>, compararon el cuestionario ASQ-3 con las Escalas de Desarrollo de Bayley II, y se observó una sensibilidad del 92%, especificidad del 95%, un valor predictivo positivo (VPP) del 92%, un valor predictivo negativo (VPN) del 95% cuando se utiliza para detectar un retraso grave del desarrollo; y sensibilidad del 67%, especificidad del 93%, VPP del 92%, VPN del 68% cuando se utiliza para detectar tanto el retraso del desarrollo grave como leve<sup>(29)</sup>.

Las diferencias encontradas en el valor del pH de cordón umbilical fueron significativas ( $p < 0.001$ ). Las medias más bajas se observaron en los niños con antecedentes de EHI (6.92), seguido del grupo de acidosis fetal (7.20) y del grupo control (7.30). Este hallazgo apoya investigaciones anteriores como la de Malin et al.<sup>(30)</sup>, donde informan que niveles bajos de pH en cordón umbilical tuvieron una asociación fuerte y temporal con la mortalidad y la morbilidad neonatal (EHI, convulsiones y hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular) y resultados a largo plazo (como parálisis cerebral).

En esta línea, nuestra investigación aporta una serie de datos importantes en cuanto a la relación entre la acidosis fetal y los resultados en el neurodesarrollo. De esta manera, las puntuaciones obtenidas en el cuestionario ASQ-3, tanto de manera global como por dominios, fueron superiores en el grupo control ( $p < 0.001$ ) con respecto al grupo de acidosis fetal. Además, se objetivó una correlación positiva entre el pH y las puntuaciones totales del cuestionario ( $p = 0.007$ ), a pesar de que dicha relación fue débil. En tanto en cuanto, la presencia de acidosis fetal aislada definida como valores en el pH  $< 7.25$  podría suponer un factor de riesgo para la aparición de trastornos del neurodesarrollo a largo plazo.

En la revisión de la literatura médica, no se han encontrado estudios previos que comparen la presencia de alteraciones en el desarrollo psicomotor entre niños con antecedentes de acidosis fetal aislada al nacimiento frente a niños sin antecedentes perinatales importantes. En relación con lo expuesto, esta es una de las fortalezas de nuestro estudio, y consideramos que puede ser una base de interés sobre la cual se lleven

a cabo futuras investigaciones. Del mismo modo, se deberá valorar si los resultados mostrados justificarían un seguimiento del neurodesarrollo en los recién nacidos con un pH bajo en cordón umbilical.

En relación a la evaluación del desarrollo en los niños con EHI, la media de las puntuaciones en el ASQ-3 fue similar en los casos leves y moderados. Con un punto de corte en 251, dos niños con EHI leve y dos niños en el grupo de EHI moderada mostraron un trastorno del desarrollo global, mientras que al definir dicha alteración por la presencia de 2 DS en tres o más dominios, ninguno de ellos mostró un resultado patológico. Estos datos difieren de lo esperado, pues la frecuencia de alteraciones en el neurodesarrollo en los niños con EHI moderada se ha descrito entre un 25-45%<sup>(1,13)</sup>. Asimismo, en nuestra muestra solo se administró HT a los pacientes diagnosticados de EHI moderada y grave.

Tradicionalmente se ha considerado que los neonatos con EHI leve tenían un riesgo mínimo de resultados adversos del desarrollo neurológico, y los estudios informaban resultados muy similares a los controles<sup>(31)</sup>. No obstante, nuevos estudios a largo plazo demuestran una frecuencia de trastornos del neurodesarrollo mayor. En el estudio prospectivo multicéntrico PRIME se observó que entre el 16 y 23% de los recién nacidos con encefalopatía leve tenían puntuaciones bajas en las pruebas de desarrollo y entre 40 y 56% de los niños presentaban alteraciones en el área cognitiva, motora o del lenguaje. (62).

El manejo de la EHI es un tema controvertido y se encuentra en debate. En base a la evidencia disponible, la recomendación actual es limitar el uso de la HT a los RN con EHI moderada-grave. Sin embargo, Goswami et al.<sup>(31)</sup>, informan de que la proporción de RN con EHI leve que reciben HT ha aumentado significativamente con el tiempo, del 28% en 2010 al 45% en 2017. Estos datos deben hacernos reflexionar sobre si se está actuando de manera adecuada, debido a que no existen criterios estandarizados que consideren a dichos pacientes como candidatos a recibir HT. Por un lado, la administración de HT no es inocua, y puede conllevar efectos secundarios como arritmias cardíacas, trombocitopenia, coagulopatía y necrosis grasa subcutánea<sup>(31)</sup>. También es cierto, que la evaluación precoz de la gravedad clínica tiene una gran dificultad, a la que se suma la necesidad de iniciar el tratamiento dentro de las primeras 6 horas de vida. En el estudio de Goswami et al.<sup>(31)</sup>, compararon una cohorte de RN con EHI leve que recibieron HT frente a otro grupo que no, y concluyeron que a pesar de la prolongación

de la estancia hospitalaria, la hipotermia puede ser potencialmente beneficiosa en recién nacidos con EHI leve.

Para los neonatólogos supone un reto establecer un pronóstico en los niños afectados por EHI. De ahí, la importancia de valorar la utilidad pronóstica de herramientas que sirven como predictores de resultados a largo plazo. En nuestra muestra, las puntuaciones en el test de Apgar fueron menores cuanto mayor fue el estadio de gravedad clínica. Esto concuerda con los datos aportados por Goswami et al.<sup>(32)</sup>, que advierten que la puntuación del Apgar a los 10 minutos se asocia significativamente con la muerte y los malos resultados del desarrollo neurológico. Además, la encefalopatía grave evaluada por la clasificación de Sarnat que persiste después de 72 horas de hipotermia se asocia con un mayor riesgo de muerte o malos resultados del desarrollo neurológico a los 18-22 meses<sup>(32)</sup>. Por otro lado, tal y como se ha descrito en la literatura<sup>(2,4)</sup>, el trazado en el registro de aEEG también es un buen predictor de los resultados neurológicos. Los trazados de brote-supresión, bajo voltaje y plano/isoeléctrico son predictores potenciales de muerte o deterioro del neurodesarrollo, al igual que la presencia de estatus epiléptico se asocia casi siempre a muerte o secuela neurológica grave<sup>(2,4,6)</sup>. Estos datos pronósticos coinciden con los observados en nuestra muestra puesto que todos los RN con EHI leve y moderada presentaron un trazado continuo, mientras que en los casos graves se observaron trazados de brote-supresión e inactivo/isoeléctrico, y dos de los pacientes con EHI experimentaron convulsiones refractarias al tratamiento o status epiléptico. La mortalidad en los casos de EHI grave fue del 100%.

Por último, cabe mencionar que el pequeño tamaño muestral dentro del grupo de EHI, debido a la baja incidencia de esta entidad en nuestro medio, supone una limitación a la hora de poder establecer comparaciones con el resto de grupos. Además, la pandemia actual por Covid-19/SARS-Cov-2 ha supuesto una dificultad a la que nos hemos tenido que enfrentar. Así pues, tras la declaración del estado de alarma en nuestro país se vio interrumpida nuestra actividad presencial y tuvimos que adoptar métodos alternativos como la tutorización telemática, con el objetivo de adaptarnos a la situación cambiante y conseguir finalizar este proyecto de investigación en las mejores condiciones de calidad posibles.

## **7. Conclusiones**

La EHI constituye uno de los desafíos de la neonatología moderna, pues continúa siendo una de la principales causas de morbimortalidad neonatal. La presencia de antecedentes de tabaquismo y obesidad en la madre pueden aumentar el riesgo de desarrollar EHI. Pese a que no encontramos alteraciones del neurodesarrollo en los pacientes con EHI de nuestra muestra, la evidencia creciente respalda que los niños con EHI leve están en riesgo de resultados adversos del desarrollo. Se requieren ensayos clínicos robustos que evalúen el beneficio de la HT en esta población.

Por otro lado, la presencia de acidosis fetal aislada al nacimiento podría suponer un mayor riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo a los dos años de edad. Se debería valorar por tanto, la idoneidad de establecer un programa de seguimiento del desarrollo psicomotor de estos pacientes para diagnosticar de manera precoz la presencia de trastornos que se puedan beneficiar de los servicios de Atención temprana.

Por último, los cuestionarios ASQ-3 son efectivos para la detección de retrasos graves en el desarrollo en niños que han sufrido EHI al nacimiento. Sin embargo, su capacidad para identificar alteraciones más leves puede ser limitada.

## 8. ¿Qué he aprendido durante este TFG?

1. Este trabajo me ha permitido conocer de cerca el método científico y la importancia de una adecuada planificación a la hora de realizar un estudio de investigación clínica. Asimismo, ante diferentes dificultades he sido capaz de autogestionar el escenario cambiante y buscar alternativas.
2. He podido realizar una exhaustiva búsqueda bibliográfica en plataformas específicas, así como una lectura crítica de artículos con el objetivo de seleccionar información de calidad. Considero dicha actividad muy útil para nuestro futuro, puesto que como médicos debemos mantener nuestro conocimiento actualizado, siguiendo el continuo avance de la comunidad científica y de esta manera llevar a cabo una medicina basada en la evidencia.
3. El manejo de una base de datos con gran cantidad de información ha supuesto todo un reto, a la vez que una oportunidad para ahondar en el análisis estadístico y el uso de los programas SPSS versión 25.0 y R Core Team (2019).
4. La adquisición de un amplio conocimiento sobre la EHI, desde su base fisiopatológica hasta los nuevos tratamientos que se encuentran actualmente en investigación.
5. Por último, he profundizado en el campo del neurodesarrollo y he puesto en práctica la aplicación de métodos de cribado. En la realización de entrevistas a los padres para cumplimentar los cuestionarios ASQ-3 me han transmitido sus inquietudes sobre el desarrollo psicomotor de sus hijos. Esta parte del trabajo la valoro de forma muy positiva por lo que me ha aportado a nivel personal y humano.

## 9. Bibliografía

1. García-Alix A, Agut Quijano T. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Moro Serrano M, Vento Torres M, Acuña Muga J. De guardia en neonatología. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2016. p. 547-59.
2. Stevenson D, Benitz W, Sunshine P, Hintz S, Druzin M. Fetal and Neonatal Brain Injury. 5<sup>th</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2018.
3. Molloy E, Bearer C. Neonatal encephalopathy versus Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Research* 2018;84(5):574.
4. Volpe J, Inder T, Darras B, du Plessis A, Perlman J, de Vries L et al. Volpe's Neurology of the Newborn. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
5. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral M et al. Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. *An Pediatr* 2018;89(1):12-23.
6. Acosta G, Maxit C. Encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato. En: Ceriani Cernadas J, Mariani G, Lupo E, Jenik A. Neonatología práctica. 5ª ed. Ciudad autónoma de Buenos Aires: Editorial médica panamericana. 2018. p. 757-70.
7. Nuñez A, Benavente I, Blanco D, Boix H, Cabañas F, Chaffanel M et al. Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr* 2018;88(4):228.e1-228.e9.
8. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta C, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg* 2020;120(2):277-88.
9. Martini S, Austin T, Aceti A, Faldella G, Corvaglia L. Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives. *Pediatr Res* 2019;87(5):823-33.
10. Arnaez J, García-Alix A, Calvo S, Lubián-López S. Asistencia en España del recién nacido con asfixia perinatal candidato a hipotermia terapéutica durante las primeras seis horas de vida. *An Pediatr* 2018;89 (4):211-21.
11. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An Pediatr* 2019;91 (1):59.e1-59.e7.

12. Barata L, Arruza L, Rodríguez M, Aleo E, Vierge E, Criado E et al. Neuroprotection by cannabidiol and hypothermia in a piglet model of newborn hypoxic-ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2019;146:1-11.
13. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr* 2014;81(1):52.e1-52.e14.
14. Carlos Oliva D, Vitale M, Grañana N, Rouvier M, Zeltman C. Evolución del neurodesarrollo con el uso del cuestionario de edades y etapas ASQ-3 en el control de salud de niños. *Rev Neurol* 2020;70(1):12-8.
15. Más Salguero MJ. Detección de trastornos del neurodesarrollo en la consulta de Atención Primaria. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p.143-47.
16. Page Glascoe F, Marks K P, Bauer N. Cribado y control del desarrollo y la conducta. En: Nelson W, Kliegman R. Nelson Tratado de Pediatría. 20ª ed. Barcelona: Elsevier. 2016. p. 94-106.
17. Martínez Morga M, Martínez Pérez S. Desarrollo y plasticidad del cerebro. *Rev Neurol* 2016;62(S01):S3-S8.
18. Alcantud Marín F, Alonso Esteban Y, Rico Bañón D. Herramientas de cribado para la detección de retrasos o trastornos en el desarrollo: Una revisión sistemática de la literatura. *Revista Española de Discapacidad* 2015;3(2):7-26.
19. Galbe Sánchez-Ventura J, Merino Moína M, Pallás Alonso CR, Rando Diego A, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J et al. Detección precoz de los trastornos del desarrollo (parte 1). *Rev Pediatr Aten Primaria* 2018;20:73-8.
20. Alonso Esteban Y, Rico Bañón D, Alcantud Marín F. Sistema de detección precoz de trastornos del desarrollo (SDPTD). Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad; 2015.
21. Alcantud Marín F, Alonso Esteban Y, Rico Bañón D. Validez y fiabilidad del Sistema de Detección Precoz de los Trastornos del Desarrollo: 3 a 36 meses. *Revista Española de Discapacidad* 2015;3(1):107-21.
22. Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C, Raspall F et al. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr* 2016;84 (1):39-45.

23. Squires J, Bricker D, Twombly E. Ages & stages Questionnaires in Spanish. 3rd ed. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing C; 2009.
24. Guillot M, Philippe M, Miller E, Davila J, Barrowman N, Harrison M et al. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open* 2019;3(1):e000442.
25. Schwartz A, Many A, Shapira U, Rosenberg Friedman M, Yogev Y, Avnon T et al. Perinatal outcomes of pregnancy in the fifth decade and beyond– a comparison of very advanced maternal age groups. *Sci Rep* 2020;10(1):1809.
26. Pinheiro R, Areia A, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port* 2019;32(3):219-26.
27. Khalak R, Horgan M. Association of maternal obesity and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 2019;40(1):174-5.
28. Peebles P, Duello T, Eickhoff J, McAdams R. Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 2019;40(1):63-9.
29. Lindsay NM, Healy GN, Colditz PB, Lingwood BE. Use of the ages and stages questionnaire to predict outcome after hypoxic-ischaemic encephalopathy in the neonate. *J Paediatr Child Health* 2008;44:590-5.
30. Malin G, Morris R, Khan K. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1471.
31. Goswami I, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol* 2019;40(2):275-83.
32. Goswami I, Guillot M, Tam E. Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Semin Neurol*. 2020. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1702939> (in press).



## COMUNICACION (continuación)

6. ¿Puede usar correctamente al menos dos palabras como "mi", "yo", "mía", o "tú"?

SI A VECES TODAVIA NO

TOTAL EN COMUNICACION

## MOTORA GRUESA

1. ¿Su niño puede bajar las escaleras si usted lo lleva de la mano? Puede agarrarse de la pared o de la barandilla también. (Ud. puede hacer esta observación en la tienda, en el parque, o en casa.)

SI A VECES TODAVIA NO

2. Al enseñarle cómo se da una patada a un balón, ¿intenta su niño dar la patada moviendo la pierna hacia adelante o caminando hasta tocar el balón? (Si ya sabe dar una patada al balón, marque "sí" en esta pregunta.)



3. ¿Su niño sube o baja al menos dos escalones sin ayuda? Puede agarrarse de la pared o de la barandilla.



4. ¿Su niña corre bien y sabe detenerse sin chocar con las cosas o caerse?



5. ¿Puede saltar su niño, levantando ambos pies del suelo a la vez?



6. Sin apoyarse en ningún objeto, ¿sabe su niño dar una patada a un balón moviendo la pierna hacia atrás y luego hacia adelante?\*



\*

TOTAL EN MOTORA GRUESA

\*Si marcó "sí" o "a veces" en la pregunta 6, marque "sí" en la pregunta 2.

## MOTORA FINA

1. Normalmente, ¿puede su niño meterse la cuchara en la boca sin que se le caiga la comida?

SI A VECES TODAVIA NO

2. ¿Sabe darle la vuelta a las hojas de un libro sin ayuda? (Tal vez pase más de una hoja a la vez.)

3. ¿Rota (gira) la mano su niña al intentar abrir una puerta, darle cuerda a un juguete, jugar con un trompo, o poner y quitar una tapa de un frasco?

4. ¿Su niño prende y apaga interruptores (como el de la luz)?

5. ¿Puede su niña poner siete cubitos o juguetes uno sobre otro sin ayuda? (También puede usar carretes de hilo, cajitas, o juguetes que midan aproximadamente 1 pulgada, o 3 centímetros.)

6. ¿Sabe meter un cordón (o agujeta) por el agujero de objetos pequeños como cuentas de madera, sopa de macarrones o de rueditas, o por los agujeros de los zapatos?

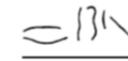


TOTAL EN MOTORA FINA

## RESOLUCION DE PROBLEMAS

1. Después de observarlo/la a Ud. dibujar una línea de arriba a abajo usando una crayola (o pluma o lápiz), ¿su niño intenta dibujar una línea recta en cualquier dirección en la hoja de papel? (Marque "todavía no" si su niño hace rayas o garabatos de un lado para otro.)

Marque "sí"



Marque "todavía no"



SI A VECES TODAVIA NO

2. Después de dejar caer una migaja o un Cheerio (cereal de desayuno) en una pequeña botella transparente, ¿pone la botella al revés para sacarlo? (No le muestre cómo hacerlo.) (Puede usar una botella de refresco o un biberón.)

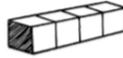
3. ¿Su niña juega con objetos imaginándose que son otras cosas? Por ejemplo, ¿se pone un vaso junto a la oreja jugando como si fuera un teléfono? ¿Se pone una caja en la cabeza como si fuera un gorro? ¿Usa un cubito u otro juguete pequeño para revolver la comida?

4. ¿Guarda su niño las cosas en el sitio apropiado? Por ejemplo, ¿sabe que sus juguetes deben estar en el estante, que su cobija se pone en la cama, y que los platos se ponen en la cocina?

5. Si quiere algo que no alcanza, ¿busca su niña una silla o una caja para subirse encima y alcanzarlo (por ejemplo, para agarrar un juguete que está en el mostrador de la cocina o para "ayudarlo" en la cocina)?

**RESOLUCION DE PROBLEMAS** (continuación)

6. Mientras su niño lo/la observa, ponga cuatro objetos, como unos cubos o unos carritos, en línea recta. ¿Lo/la intenta imitar poniendo al menos cuatro objetos en línea recta? *(También puede usar carretes de hilo, unas cajitas, u otros juguetes.)*



SI  A VECES  TODAVIA NO

TOTAL EN RESOLUCION DE PROBLEMAS

**SOCIO-INDIVIDUAL**

1. ¿Sabe su niño beber de un vaso y bajarlo nuevamente sin que se le caiga mucho del contenido?  SI  A VECES  TODAVIA NO
2. ¿Lo/la imita a Ud. su niña, haciendo las mismas actividades que Ud. hace, por ejemplo limpiar algo que se le ha caído, pasar la aspiradora, afeitarse, o peinarse?  SI  A VECES  TODAVIA NO
3. ¿Come con un tenedor?  SI  A VECES  TODAVIA NO
4. Al jugar con un animalito de peluche o con una muñeca, ¿lo mece, le da de comer, le cambia los pañales, lo acuesta, etc.?  SI  A VECES  TODAVIA NO
5. ¿Su niño empuja un carrito con ruedas, un cochecito de bebé, u otro juguete con ruedas, evitando chocar con las cosas y saliéndose en reversa de un rincón si no puede girar?  SI  A VECES  TODAVIA NO
6. ¿Su niña se refiere a sí misma diciendo "yo" más que su propio nombre? Por ejemplo, suele decir "yo lo hago" en lugar de "Susana lo hace".  SI  A VECES  TODAVIA NO

TOTAL EN SOCIO-INDIVIDUAL

**OBSERVACIONES GENERALES**

Los padres y proveedores pueden utilizar el espacio después de cada pregunta para hacer comentarios adicionales.

1. ¿Cree Ud. que su niño/a oye bien? Si contesta "no", explique:  SI  NO

2. ¿Cree Ud. que su niño/a habla igual que los otros niños de su edad? Si contesta "no", explique:  SI  NO

**OBSERVACIONES GENERALES** (continuación)

3. ¿Puede Ud. entender casi todo lo que dice su niño/a? Si contesta "no", explique:  SI  NO

4. ¿Cree Ud. que su niño/a camina, corre, y trepa igual que los otros niños de su edad? Si contesta "no", explique:  SI  NO

5. ¿Tiene algún familiar con historia de sordera o cualquier otro impedimento auditivo? Si contesta "sí", explique:  SI  NO

6. ¿Tiene Ud. alguna preocupación sobre la visión de su niño/a? Si contesta "sí", explique:  SI  NO

7. ¿Ha tenido su niño/a algún problema de salud en los últimos meses? Si contesta "sí", explique:  SI  NO

**OBSERVACIONES GENERALES** (continuación)

8. ¿Tiene alguna preocupación sobre el comportamiento de su niño/a? Si contesta "sí", explique:  SI  NO

9. ¿Le preocupa algún aspecto del desarrollo de su niño/a? Si contesta "sí", explique:  SI  NO

Nombre del niño/a: \_\_\_\_\_ Fecha de hoy: \_\_\_\_\_

# de identificación del niño/a: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Nombre del programa/proveedor: \_\_\_\_\_

1. CALIFIQUE EL CUESTIONARIO Y PASE EL PUNTAJE TOTAL DE CADA SECCION AL GRAFICO DE ABAJO: Véase ASQ-3 User's Guide para obtener más detalles, incluyendo la manera de ajustar el puntaje si faltan respuestas a algunas preguntas. Califique cada pregunta (SI = 10, A VECES = 5, TODAVIA NO = 0). Sume los puntos de cada pregunta, anotando el puntaje total en la línea provista al final de cada sección del cuestionario. En el gráfico de abajo, anote el puntaje total de cada sección, y rellene el círculo correspondiente.

Área	Límite	Puntaje Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	25.17		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	38.07		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Motora fina	35.16		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	29.78		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	31.54		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

2. TRANSFIERA LAS RESPUESTAS DE LA SECCION TITULADA "OBSERVACIONES GENERALES": Las respuestas escritas en negrita o con mayúsculas requerirán un seguimiento. Véase el capítulo 6 del ASQ-3 User's Guide para obtener información sobre las pautas a seguir.

- |   |       |  |       |
|---|-------|--|-------|
| 1. ¿Oye bien?<br>Comentarios:   | SÍ NO | 6. ¿Preocupaciones sobre la vista?<br>Comentarios:       | SI No |
| 2. ¿Habla como otros niños de su edad?<br>Comentarios:                | SÍ NO | 7. ¿Hay problemas de salud recientes?<br>Comentarios:    | SI No |
| 3. ¿Ud. entiende lo que dice su niño/a?<br>Comentarios:               | SÍ NO | 8. ¿Preocupaciones sobre comportamiento?<br>Comentarios: | SI No |
| 4. ¿Camina, corre, y trepa como otros niños?<br>Comentarios:          | SÍ NO | 9. ¿Otras preocupaciones?<br>Comentarios:                | SI No |
| 5. Historial: ¿Hay problemas auditivos en la familia?<br>Comentarios: | SI No |  |       |

3. INTERPRETACION DEL PUNTAJE Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DEL ASQ: Para determinar el nivel de seguimiento apropiado, hay que tomar en cuenta el Puntaje total de cada sección, las respuestas de la sección titulada "Observaciones generales", y también factores adicionales, tales como considerar si el niño/a tiene oportunidades para practicar las habilidades.

Si el Puntaje total está dentro del área □, el puntaje del niño/a está por encima de las expectativas, y el desarrollo del niño/a parece estar bien hasta ahora.

Si el Puntaje total está dentro del área ■, el puntaje está apenas por encima de las expectativas. Proporcione actividades adicionales para ayudarle al niño/a y vigile su progreso.

Si el Puntaje total está dentro del área ■, el puntaje está debajo de las expectativas. Quizás se requiera una evaluación adicional más a fondo.

4. SEGUIMIENTO DEL ASQ: Marque todos los que apliquen.

- \_\_\_\_\_ Dar actividades adicionales y reevaluar en \_\_\_\_\_ meses.
- \_\_\_\_\_ Compartir los resultados con su médico familiar (primary health care provider).
- \_\_\_\_\_ Referirlo/la para una evaluación auditiva, visual, o de comportamiento. (Marque con un círculo todos los que apliquen.)
- \_\_\_\_\_ Referirlo/la a un médico familiar u otra agencia comunitaria (favor de escribir la razón): \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ Referirlo/la a un programa de intervención temprana/educación especial para niños preescolares para hacer una evaluación adicional.
- \_\_\_\_\_ No tomar medidas adicionales en este momento.
- \_\_\_\_\_ Medida adicional (favor de escribirla): \_\_\_\_\_

5. OPCIONAL: Anote las respuestas específicas (S = SI, V = A VECES, N = TODAVIA NO, R = falta esta respuesta).

	1	2	3	4	5	6
Comunicación						
Motora gruesa						
Motora fina						
Resolución de problemas						
Socio-individual						