

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Lesión renal aguda en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia

Autora:
Ana Avello Gorostidi
Directora:
Nélida García Pérez

ÍNDICE

Resumen.....	III
Abreviaciones.....	IV
1. Introducción	1
1.1. Resumen de la bibliografía, definición de LRA y EHI	1
1.2. Criterios diagnósticos y clasificación de EHI	2
1.3. Protocolo de hipotermia terapéutica.....	3
1.4. Diagnóstico y grados de LRA	5
1.5. Justificación del estudio	5
2. Objetivos del estudio.....	6
2.1. Objetivo principal.....	6
2.2. Objetivos secundarios.....	6
3. Material y métodos.....	6
3.1. Diseño del estudio y población a estudio	6
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	6
3.3. Variables.....	7
3.4. Análisis estadístico	7
3.5. Sesgos y limitaciones del estudio	8
3.5.1. Sesgos	8
3.5.2. Limitaciones.....	8
4. Consideraciones éticas	8
5. Resultados	9
5.1. Características del grupo de estudio	9
5.2. Evolución de la incidencia de LRA.....	12
5.3. Asociación entre variables y LRA.....	13
5.4. Resultados de morbimortalidad	17
6. Discusión.....	18
7. Conclusiones	21
8. Bibliografía	22
Anexo 1.....	25
Anexo 2.....	26

RESUMEN

Introducción: La lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente en los neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), que empeora el pronóstico a corto y largo plazo. Se han descrito inicialmente incidencias de LRA de alrededor de 50-70%; muy variable según los criterios diagnósticos utilizados. Desde la implantación en el año 2014 de la hipotermia terapéutica para el manejo de la EHI neonatal, ha disminuido la morbimortalidad de estos pacientes. Aunque no son muchos los estudios publicados, se describe también una reducción en la incidencia de LRA, utilizando en ellos una definición estandarizada de LRA neonatal propuesta recientemente. Presentamos un estudio observacional en neonatos con EHI tratados con hipotermia en un periodo de 7 años.

Objetivos: El objetivo principal es conocer la evolución de la incidencia y el grado de LRA en los neonatos con EHI tratados con hipotermia, desde la implantación de esta en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Universitario Basurto (HUB).

Los objetivos secundarios son investigar marcadores asociados a LRA en neonatos y describir la mortalidad en este grupo de neonatos.

Material y métodos: Estudio Observacional: se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 66 neonatos con EHI tratados con hipotermia en la UCIN del HUB durante el periodo 2014-2020. Se utilizaron los criterios modificados de la KDIGO para el diagnóstico de LRA (basado en la medición de la creatinina sérica). Se recogieron diferentes datos demográficos, analíticos y clínicos. Se compararon los resultados de los pacientes que desarrollaron LRA con aquellos que no la desarrollaron.

Resultados: La incidencia de LRA en la cohorte de pacientes fue del 21,1%, de los cuales un 71,4% tuvieron un grado 1, un 14,3% grado 2 y otro 14,3% grado 3. En 2018 hubo un pico en la incidencia de la LRA (45,5%), El resto de los años tuvieron una incidencia similar a la global.

Las variables asociadas a LRA han sido el nacimiento por cesárea (64,3% vs. 28,8%), las transfusiones (50% vs. 17,3%), el tratamiento con furosemida (57,1% vs. 17,3%), la EHI severa (57,1% vs. 17,3%), una menor edad gestacional (38,9 semanas vs. 40,2 semanas) y un menor peso al nacer (2987g vs. 3388g). La mortalidad total fue de 9,1% siendo superior en el grupo de LRA, sin una diferencia significativa (21,4% vs. 5,8%; $p=0,104$).

Conclusiones: Nuestros resultados reflejan una incidencia algo inferior a la publicada en los últimos estudios y marcadamente inferior a las reflejadas en la literatura previa al tratamiento con hipotermia.

En el análisis multivariante la única variable que refleja ser un factor de riesgo asociado a la LRA es la menor edad gestacional. La mortalidad en pacientes con LRA es superior pero no estadísticamente significativa.

No hemos encontrado ningún marcador que nos permita un reconocimiento más temprano de los neonatos con riesgo de LRA.

ABREVIACIONES

EHI: Encefalopatía hipóxico-isquémica.

LRA: Lesión renal aguda.

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

NGAL: Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilo.

DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera.

CTG: Cardiotocografía.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

HUB: Hospital Universitario Basurto.

SCr: Creatinina sérica.

BPEG: Bajo peso para la edad gestacional.

PAEG: Peso Adecuado para la Edad Gestacional.

PEEG: Peso elevado para la edad gestacional.

PCR: Parada Cardiorrespiratoria.

pHAu: pH de la Arteria Umbilical.

DE: Desviación Estándar.

CEIC: Comité de ética en investigación clínica.

CI: Consentimiento Informado.

HT: Hipotermia terapéutica.

RCP: Reanimación Cardiopulmonar.

OR: Odds Ratio.

IC: Intervalo de Confianza.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. RESUMEN DE LA BIBLIOGRAFÍA, DEFINICIÓN DE LRA Y EHI

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal es un síndrome neurológico debido a un episodio agudo de asfixia perinatal en las primeras horas de vida.¹ La EHI tiene una incidencia de 1,5 por cada 1000 recién nacidos vivos y supone una importante causa de morbilidad neonatal.² En los últimos años se ha comenzado a utilizar la hipotermia como medida terapéutica en los pacientes con EHI observándose una importante disminución de su morbilidad.^{3,4}

Como consecuencia de la hipoxia, en los recién nacidos con asfixia perinatal, se produce una redistribución del gasto cardíaco para mantener la perfusión cerebral, cardíaca y suprarrenal, resultando en la reducción del suministro de oxígeno a los riñones y otros órganos, siendo la lesión renal aguda (LRA) una complicación muy frecuente en estos pacientes.⁵ En los últimos años, ha habido un avance sustancial en el estudio de la LRA neonatal. Además, existen estudios que han concluido que el desarrollo de LRA; aunque los niveles de creatinina sérica vuelvan a la normalidad; se asocia a una evolución desfavorable a corto y largo plazo, mayor duración de la estancia hospitalaria, mayor riesgo de enfermedad renal crónica y mayor mortalidad.^{6,7} Previo a la utilización de la hipotermia en este grupo de pacientes, la incidencia descrita de LRA era variable entre 47-72% dependiendo del grado de EHI (mayor incidencia a mayor grado de EHI) y del criterio diagnóstico de LRA utilizado.^{8,9} En el pasado, la comparación de estudios sobre LRA neonatal entre recién nacidos que sufrían asfixia perinatal era difícil debido a la falta de unificación en criterios utilizados para el diagnóstico de LRA. En 2013, se propuso una definición estandarizada, denominada KDIGO neonatal (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) para permitir la comparación entre los diferentes estudios, utilizando la creatinina plasmática como biomarcador de LRA.¹⁰⁻¹⁴

En lo que respecta a la evolución, cuanto más precoz sea el diagnóstico de LRA, mayores serán las posibilidades de supervivencia, ya que se pueden llevar a cabo la implementación de estrategias preventivas y el tratamiento de las complicaciones.

Aunque estudios recientes han descrito nuevos biomarcadores, como la lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilo (NGAL) en suero y Cistatina C en suero, que parecen detectar la LRA precozmente y predecir el pronóstico con mayor precisión que los marcadores tradicionales; no se utilizan con frecuencia en el entorno clínico.¹⁵

Pocos estudios epidemiológicos describen la incidencia de LRA en recién nacidos con EHI utilizando la definición de KDIGO neonatal modificada. Tanto Selewski et al., Sarkar et al. y Mok et al. investigaron la incidencia de LRA en recién nacidos con EHI que se sometieron a hipotermia terapéutica y han informado una incidencia del 38%, 39% y 35% respectivamente utilizando esta definición.^{8,16,17}

1.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN DE EHI

Los neonatos con encefalopatía presentan alteraciones neurológicas en las primeras horas de vida. Estas alteraciones incluyen un bajo nivel de conciencia o convulsiones que con frecuencia se acompañan de: dificultad en el inicio y mantenimiento de la respiración y/o depresión de los reflejos y disminución del tono muscular.¹

Para establecer una relación causal entre una injuria hipóxica-isquémica perinatal y la encefalopatía se deben valorar las siguientes características¹:

- Acidosis en sangre de la arteria umbilical ($\text{pH} < 7,00$ y/o $\text{EB} \leq 12\text{mmol/L}$).
- Apgar ≤ 5 a los 5 y 10 minutos.
- Presencia de fallo multiorgánico que puede incluir daño renal, daño hepático, anomalías hematológicas, disfunción cardíaca, alteraciones metabólicas, daño intestinal o una combinación de estos.
- Evidencia de daño cerebral agudo en pruebas de neuroimagen con RM cerebral o espectroscopía por resonancia magnética consistente con daño hipóxico-isquémico.
- Evento centinela en el parto (rotura uterina, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), prolapso del cordón umbilical, émbolo de líquido amniótico, colapso cardiovascular materno, exanguinación fetal por vasa previa o hemorragia fetomaterna masiva).
- Cardiotocografía (CTG) patológica.

- Ausencia de otros factores que puedan contribuir al desarrollo de la encefalopatía neonatal.

La clasificación en grados de gravedad de la EHI más utilizada es la clasificación adaptada de Sarnat y Sarnat¹⁸ (**Tabla 1**):

Tabla 1: Clasificación de la EHI según Sarnat y Sarnat.

SIGNOS	LEVE	MODERADA	SEVERA
NIVEL DE CONSCIENCIA	Hiperalerta	Letárgico	Estuporoso
TONO MUSCULAR	Normal	Hipotónico	Flácido
POSTURA	Normal	Flexión	Descerebración
REFLEJOS TENDINOSOS/CLONUS	Hiperactivo	Hiperactivo	Ausentes
MIOCLONÍAS	Presentes	Presentes	Ausentes
REFLEJO DE MORO	Fuerte	Débil	Ausente
PUPILAS	Midriasis	Miosis	Desiguales, respuesta a la luz débil
CONVULSIONES	Ninguna	Frecuente	Descerebración
HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS	Normales	Bajo voltaje pasando a actividad convulsiva	Ráfaga-supresión a isoelectrico
DURACIÓN	<24 horas si progresa; de lo contrario puede permanecer normal	24 horas a 14 días	Días a semanas
EVOLUCIÓN	Buena	Variable	Muerte, déficits

1.3. PROTOCOLO DE HIPOTERMIA TERAPEÚTICA

La hipotermia se debe instaurar en las primeras 6 horas de vida y mantenerse durante 72h con temperaturas objetivo de 33,5-34,5°C. El recalentamiento se debe realizar lentamente a una velocidad máxima de 0,5°C/h y debe durar al menos 4h.¹⁹

En la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Universitario Basurto (HUB) el proceso de inducción, mantenimiento y retirada de la hipotermia se realiza utilizando el dispositivo CritiCool® (**Figura 1**). Este dispositivo utiliza agua

para modular la temperatura del paciente. CritiCool® se conecta a un sensor rectal, que monitoriza la temperatura central del recién nacido, y a un buzo, que cubre la cabeza y el tronco del neonato, por el que discurre el agua que bombea el dispositivo (**Figura 2**). La temperatura objetivo que se establece es de 33,5°C.



Figura 1: Dispositivo CritiCool® (imagen cedida por la UCIN del HUB).



Figura 2: Buzo de enfriamiento (imagen cedida por la UCIN del HUB con consentimiento informado de la familia).

El tratamiento con hipotermia está indicado en los neonatos que cumplan los siguientes criterios¹⁹:

- Edad gestacional ≥ 36 semanas.
- ≤ 6 horas de vida.
- Encefalopatía moderada o severa.
- Una de las siguientes:
 - Acidosis severa ($\text{pH} \leq 7,00$ o déficit de bases ≥ 16 mmol/l) en la primera hora de vida en una muestra de sangre de cordón umbilical o arterial o venosa.
 - Apgar ≤ 5 a los 10 minutos.
 - Reanimación iniciada al nacimiento y que se prolonga por lo menos durante 10 minutos.

1.4. DIAGNÓSTICO Y GRADOS DE LRA

Los criterios diagnósticos y de clasificación en grados de gravedad de la LRA que se recomiendan utilizar son los criterios modificados de la KDIGO¹⁰⁻¹⁴:

- LRA grado 1: aumento de la creatinina sérica (SCr) de 0,3 mg/dL en 48h o de 150 - < 200% respecto a valores basales previos*.
- LRA grado 2: aumento de la SCr 200 - < 300% respecto a valores basales previos*.
- LRA grado 3: aumento de la SCr \geq 300% respecto a valores basales previos*, SCr de 2,5 mg/dL o diálisis.

*Se toma por valor basal previo el valor de SCr previa más baja en 7 días.

1.5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se ha expuesto previamente, la LRA es una afectación frecuente y grave que aumenta la morbimortalidad de los neonatos con EHI, y es un factor de riesgo de hipertensión y enfermedad renal crónica a largo plazo. Desde el uso de la hipotermia como tratamiento neuroprotector en los recién nacidos con EHI, son escasos los estudios sobre la incidencia de LRA en estos pacientes; y reflejan una tendencia a la baja, incluso algún artículo ha descrito un efecto nefroprotector de la hipotermia.²⁰

El reconocimiento precoz de LRA nos permitiría aplicar estrategias de nefroprotección (manejo adecuado de líquidos, control hidroelectrolítico y del equilibrio ácido base, limitar el uso de nefrotóxicos) que podrían prevenir una mayor lesión renal a corto y largo plazo, ya que el único marcador bioquímico usado para el diagnóstico es la creatinina sérica y es un marcador tardío de diagnóstico de LRA.

Conocer la evolución de la incidencia de la LRA y las características clínicas de esta cohorte de pacientes podría ser de utilidad para encontrar algún marcador que nos permitiera mejorar el diagnóstico precoz, prevención y terapéutica de los neonatos con EHI tratados con hipotermia que presentan LRA.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la evolución de la incidencia de LRA en neonatos con EHI tratados con hipotermia a lo largo de 7 años en la UCIN del HUB.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar las posibles variables (clínicas, analíticas...) que puedan estar asociadas a la presentación de LRA en los neonatos tratados con hipotermia.

Describir la mortalidad y estancia media hospitalaria en este grupo de neonatos con EHI tratados con hipotermia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de una cohorte de recién nacidos con criterios de EHI tratados con hipotermia en el HUB durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2020. El número total de pacientes que fueron incluidos en el estudio fue de 66.

Para la selección de pacientes y recogida de variables se recurrió a las historias clínicas registradas en la aplicación Osabide Global de Osakidetza.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio los neonatos nacidos en el HUB, o trasladados de otros centros privados, que ingresaron en la UCIN del HUB con diagnóstico de EHI y que recibieron tratamiento con hipotermia.

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión y/o no tenían las variables a estudio disponibles en la historia clínica.

Aquellos con anomalías renales congénitas fueron excluidos del estudio.

3.3. VARIABLES

- Datos demográficos: edad gestacional, edad gestacional categorizada (<37 semanas, 37-40 semanas, >40 semanas), peso al nacimiento, peso al nacimiento categorizado (bajo peso para la edad gestacional (BPEG), peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), peso elevado para la edad gestacional (PEEG)) y sexo.
- Datos perinatales: características maternas (consumo de tóxicos, trastorno psiquiátrico en tratamiento, edad materna elevada), tipo de parto (eutócico, instrumental, cesárea), episodios centinela (rotura uterina, parto difícil con distocia, DPPNI, prolapso de cordón, parada cardiorrespiratoria (PCR) materna, hipotensión materna), parto gemelar, CTG patológico, evento postnatal, crisis epiléptica en <12h del nacimiento, pH de la arteria umbilical (pHAu) y Apgar a los 5min del nacimiento. Necesidad de resucitación neonatal con masaje cardíaco y grado de EHI.
- Datos de la estancia hospitalaria: SCr y Na al nacimiento, 24h, 48-72h, >5d. CK y GPT máximas durante el ingreso. Ventilación mecánica y duración, transfusión de productos sanguíneos, soporte con drogas vasoactivas, tratamiento con furosemida y duración de la estancia en la UCIN.
- Mortalidad.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico descriptivo, las variables cuantitativas se describieron en medias y desviación estándar (DE) y/o medianas y rangos intercuartílicos y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.

Para el análisis de la asociación entre variables cuantitativas-cualitativas se utilizaron la prueba de ANOVA o la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cualitativas se utilizaron la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en el caso de no cumplirse las condiciones de aplicación de la primera.

Se utilizó la regresión logística univariante para evaluar la asociación entre la presencia de LRA y las diferentes variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas en los análisis de asociación previos. La regresión logística multivariante se utilizó para buscar asociaciones independientes entre las variables y la LRA.

Para el análisis estadístico se emplearon los softwares IBM SPSS y STATA. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

3.5. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

3.5.1. Sesgos

Es posible haber cometido sesgos de selección ya que sólo se han incluido a pacientes que siguieron tratamiento con hipotermia en el HUB, limitando esto la posible generalización de los resultados a toda la población.

El acceso a datos clínicos de la historia de forma retrospectiva en pacientes más antiguos ha podido generar sesgos de información.

3.5.2. Limitaciones

Al tratarse de un estudio observacional descriptivo no nos permite establecer relación causal entre los factores estudiados, aunque nos permite la obtención de datos para establecer hipótesis causales en estudios analíticos futuros.

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) del HUB.

El estudio cumple lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales que deroga la Ley Orgánica 15/1999, de 5 de diciembre, de protección de datos personales. Los datos personales han sido tratados por Osakidetza – Servicio Vasco de Salud. No se cederán datos a terceros, salvo obligación legal.

Para la recogida y análisis de las variables de interés se creó una base de datos anonimizada (Excel) y codificada.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo y por consecuencia no ser posible la obtención del consentimiento informado (CI) de todos los tutores legales de los

pacientes, fue otorgada por el CEIC la exención de la petición de CI ya que la información fue recogida de la plataforma Osabide Global de Osakidetza sin requerir pruebas o evaluaciones adicionales del neonato.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

Un total de 66 neonatos diagnosticados con EHI y tratados con hipotermia fueron incluidos en el estudio. De todos ellos más de la mitad fueron hombres (38; 57,6%) (**Figura 3**). La media de edad gestacional al nacimiento fue de 39,9 semanas con una desviación estándar de 1,5 semanas. Al categorizar la variable en tres grupos se observó que 37 (56,1%) nacieron con >40 semanas, 27 (40,9%) con 37-40 semanas y tan sólo 2 (3,0%) con <37 semanas (**Figura 4**). Respecto al peso al nacer de los neonatos observados, la media fue de 3303g (DE: 572g) y la mayoría de ellos tuvieron un PAEG (51; 77,3%).

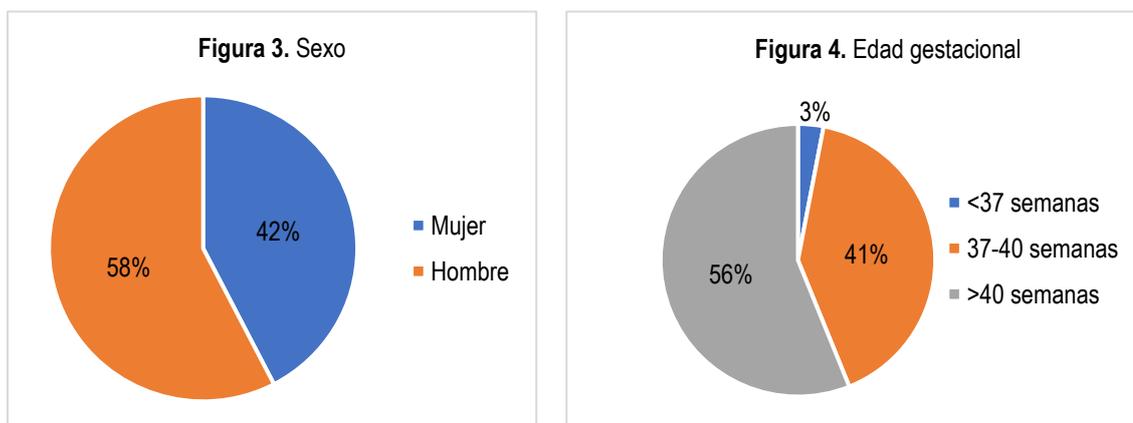


Figura 3: Distribución de la muestra de pacientes según el sexo.

Figura 4: Distribución de la muestra de pacientes según la edad gestacional.

Aproximadamente la mitad de los niños nacieron por parto instrumental (34; 51,1%), tan sólo 8 nacieron por parto eutócico (12,1%) y 24 nacieron por cesárea (36,4%) (**Figura 5**). 3 neonatos nacieron por un parto gemelar (4,5%). Respecto a las características maternas, 4 madres fueron consumidoras de tóxicos durante el embarazo (6,1%), 2 estaban en tratamiento por un trastorno psiquiátrico (3,0%) y otras 2 eran de edad avanzada (>40 años) (3,0%). Poco más de la mitad de los neonatos

tuvieron un CTG patológico durante el parto (37; 56,1%) y tan sólo 3 tuvieron un evento postnatal (4,5%). Los eventos centinela en esta cohorte de pacientes no fueron muy frecuentes (23; 34,8%) y dentro de ellos el de mayor incidencia fue la distocia (13; 56,5%), seguido del DPPNI (4; 17,4%). El resto de los eventos centinela (rotura uterina (2; 8,7%), prolapso de cordón (2; 8,7%), PCR materna (1; 4,3%) e hipotensión materna (1; 4,3%)) tuvieron una incidencia muy baja (**Figura 6**). Las crisis epilépticas en las primeras 12 horas de vida (hdv) fueron poco frecuentes (9; 13,6%). El valor medio del pH_{Au} fue de 7,00 (DE: 0,18) y la mitad de los niños tuvieron un pH_{Au} <7,00. 52 neonatos tuvieron un resultado del Apgar <7 a los 5 minutos del nacimiento (78,8%) y 12 necesitaron reanimación con masaje cardíaco al nacimiento (18,2%). Atendiendo a la clasificación de EHI, una cuarta parte de los neonatos (17/66) fueron diagnosticados de EHI severa (**Figura 7**).

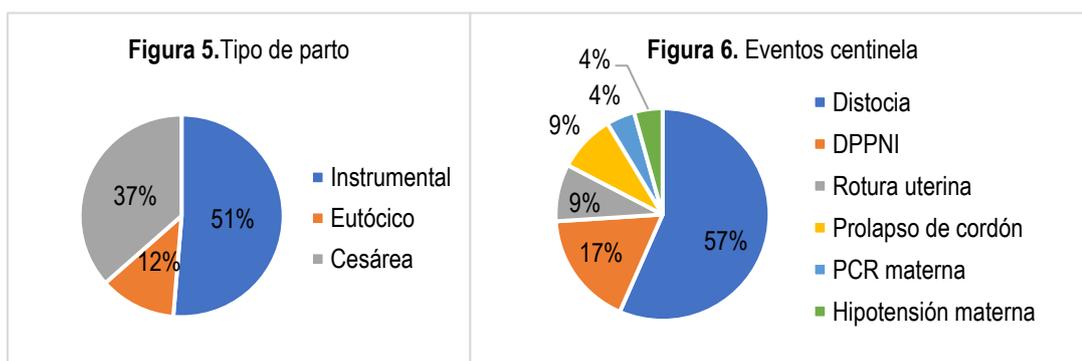


Figura 5: Distribución de la muestra de pacientes según el tipo de parto.

Figura 6: Frecuencia de los diferentes eventos centinela dentro del 34,8% que presentaron alguno.

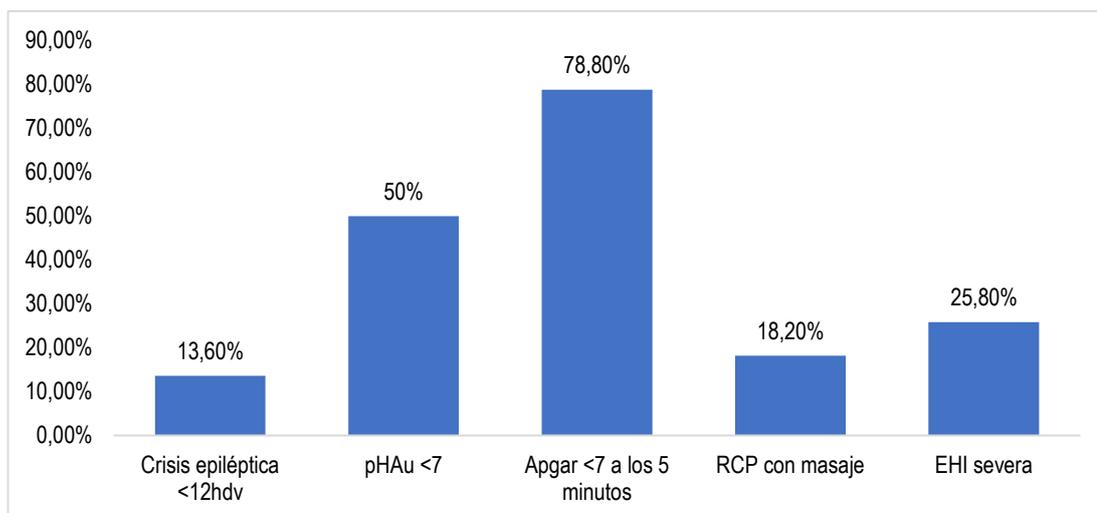


Figura 7: Características clínicas de la muestra.

En cuanto a los datos de la estancia hospitalaria, 23 neonatos precisaron la administración de drogas vasoactivas (34,8%), 17 recibieron tratamiento con furosemida (25,8%), 16 recibieron alguna transfusión de productos sanguíneos (24,2%) y precisaron asistencia respiratoria con ventilación mecánica 36 neonatos (54,5%) (**Figura 8**). La duración media del tratamiento con ventilación mecánica fue de 59 horas (DE: 83h). La media de la CK máxima durante el ingreso fue de 5897,70 U/L (DE: 6432,88 U/L) y la de la GPT máxima 156,65 U/L (DE: 226,69 U/L). Las medias y DE de las determinaciones de SCr y Na quedan explicadas en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Valores medios y desviaciones estándar de las determinaciones de SCr y Na de los 66 neonatos estudiados.

		Media ± DE			Media ± DE
SCr, mg/dL	SCr T0	0,956±0,272	Na, mEq/L	Na T0	135,79±3
	SCr T24	0,922±0,383		Na T24	133,20±4,078
	SCr T48-72	0,575±0,429		Na T48-72	137,57±4,514
	SCr T>5d	0,414±0,329		Na T>5d	139,14±2,946

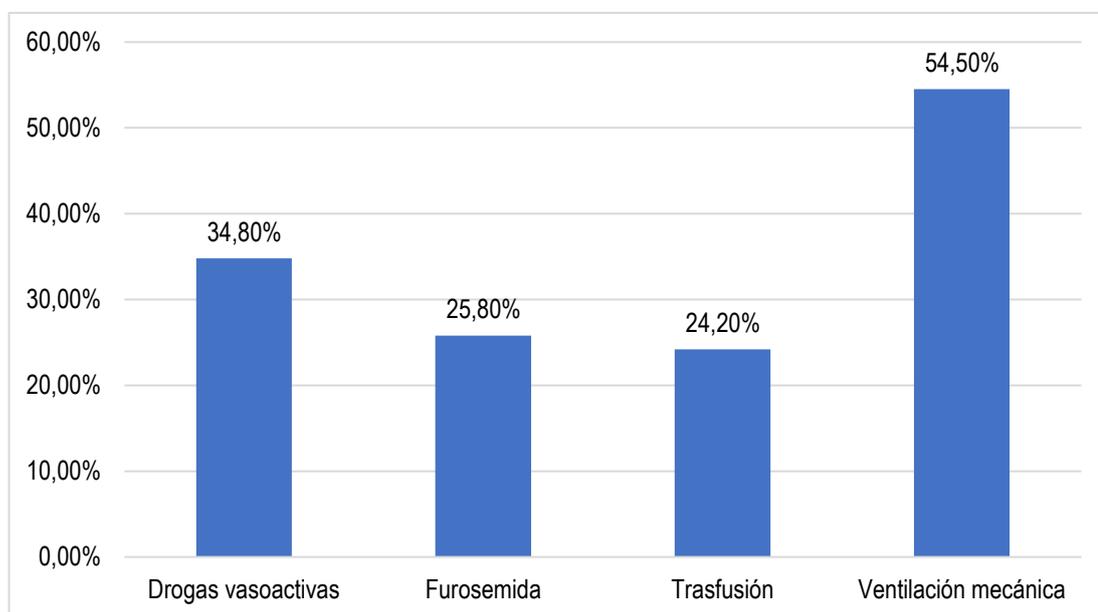


Figura 8: Frecuencia de los tratamientos recibidos por la cohorte de pacientes durante la estancia hospitalaria.

De los 66 pacientes, 14 fueron diagnosticados de LRA según los criterios diagnósticos modificados de LRA de la KDIGO (21,1%). Dentro de los diagnosticados de LRA, 10 pacientes se clasificaban dentro del grado 1 (71,4%), 2 pacientes dentro del grado 2 (14,3%) y otros 2 pacientes dentro del grado 3 (14,3%) (**Figura 9**).

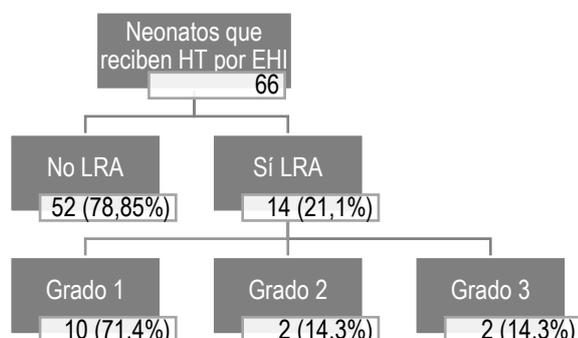


Figura 9: Diagrama de flujo de los neonatos estudiados. Los 66 neonatos fueron clasificados en dos grupos según si tenían o no LRA en base a los criterios modificados de LRA de la KDIGO. Aquellos con LRA fueron estratificados en los diferentes grados de gravedad. *HT* Hipotermia terapéutica, *EHI* Encefalopatía hipóxico-isquémica, *LRA* Lesión renal aguda.

5.2. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE LRA

Como se puede observar en la **Figura 10** la incidencia de la LRA a lo largo de los 7 años de observación fue relativamente similar (pequeñas fluctuaciones en torno al 10-20%) exceptuando un pico en la incidencia en el año 2018 en el que un 45,5% de los neonatos cumplieron los criterios diagnósticos de la LRA.

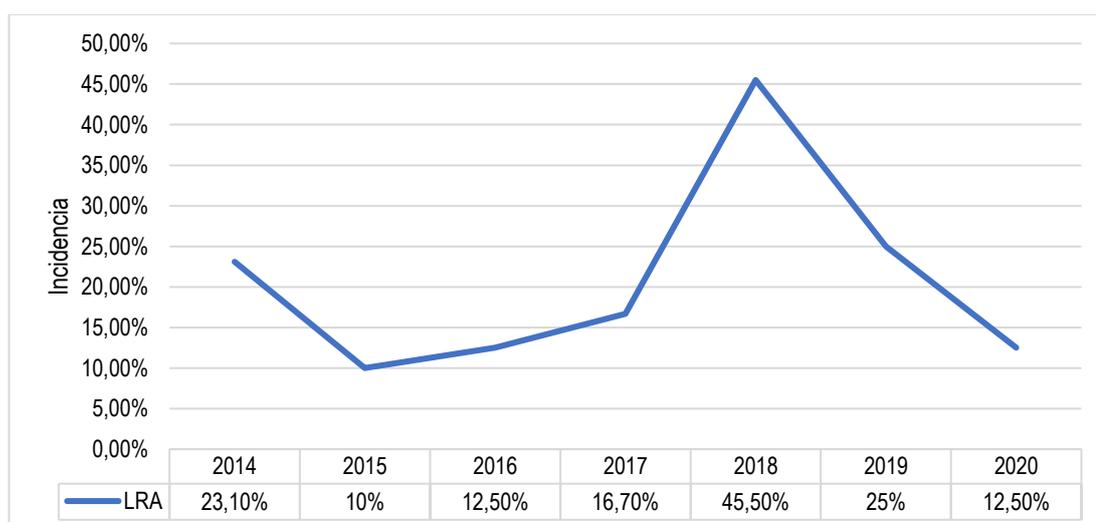


Figura 10: Evolución de la incidencia de LRA en neonatos con EHI tratados con hipotermia durante los 7 años de estudio.

5.3. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES Y LRA

Para realizar el análisis de asociación entre las variables y la LRA se dividió la muestra en dos grupos dependiendo de la presencia o no de LRA en los neonatos con EHI tratados con hipotermia. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo con LRA y el grupo sin LRA, en 9 de las variables analizadas. Los partos por cesárea fueron dos veces más frecuentes en el grupo con LRA (64,3% vs. 28,8%, $p=0,014$). La transfusión de productos sanguíneos, el tratamiento con furosemida y la EHI severa fueron 3 veces más frecuentes en el grupo con LRA (respectivamente: 50% vs. 17,3%, $p=0,030$ / 57,1% vs. 17,3%, $p=0,005$ / 57,1% vs. 17,3%, $p=0,005$) (**Figura 11**). Los neonatos con LRA tuvieron de media menor edad gestacional al nacimiento (38,9 semanas vs. 40,2 semanas, $p=0,016$) y un menor peso al nacer (2987g vs. 3388g, $p=0,022$). Sin embargo, al categorizar estas dos últimas variables (edad gestacional: <37 semanas, 37-40 semanas, >40 semanas; peso al nacer: BPEG, PAEG, PEEG) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

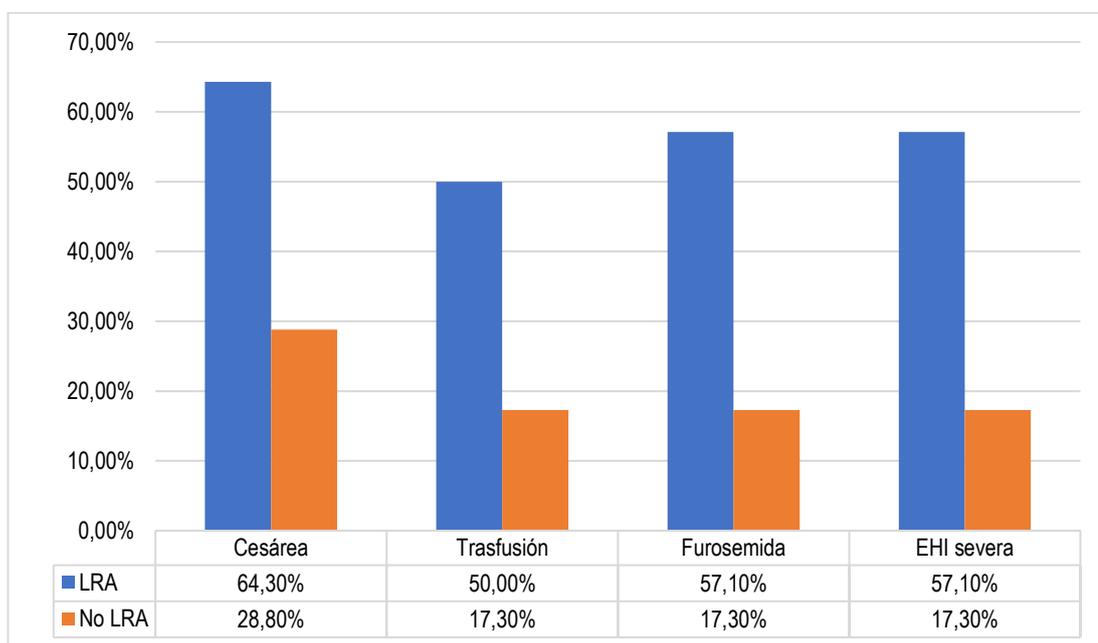


Figura 11: Diferencias que fueron estadísticamente significativas entre el grupo con LRA y el grupo sin LRA. La frecuencia de parto por cesárea, EHI severa y la necesidad de transfusión o tratamiento con furosemida durante el ingreso hospitalario.

En cuanto a las determinaciones sanguíneas, según lo esperado, la única con valores significativamente diferentes entre grupos fue la SCr. Tanto la SCr a las 24h, como aquella a las 48-72h y más allá de los 5 días de ingreso, fueron significativamente mayores en los pacientes con LRA (respectivamente: SCr a las 24h (1,328 mg/dL vs. 0,810 mg/dL, $p < 0,001$), SCr a las 48-72h (1,034 mg/dL vs. 0,457 mg/dL, $p = 0,005$) y SCr más allá de los 5 días de ingreso (0,724 mg/dL vs. 0,334 mg/dL, $p = 0,001$)) (**Figura 12**). Los valores de creatinina plasmáticas aumentan en torno a las 48-72 horas en los neonatos con LRA, con una tendencia a la normalización de la creatinina en menos de una semana.

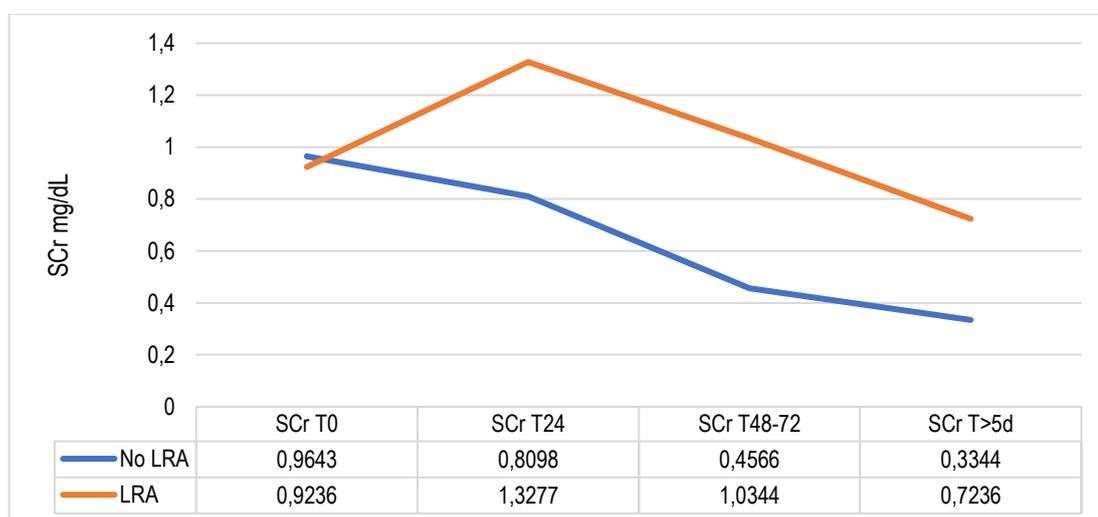


Figura 12: Tendencia de la media de la SCr en el grupo sin LRA y el grupo con LRA. SCr T0 Creatinina sérica al ingreso, SCr T24 Creatinina sérica a las 24h del ingreso, SCr T48-72 Creatinina sérica entre las 48 y 72h del ingreso, SCr Creatinina sérica más allá de los 5 días de ingreso.

El resto de las variables no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, cabe destacar que en el grupo con LRA los valores de pH_{Au} tuvieron una tendencia a ser menores (6,92 vs. 7,02, $p = 0,084$) y dentro del grupo con LRA la presencia de un valor de pH_{Au} <7 fue más frecuente (71,4% vs. 44,2%, $p = 0,071$). Los valores de Na fueron menores en el grupo con LRA en todas las determinaciones excepto en aquella a partir de los 5 días de ingreso, en la que fue mayor (**Figura 13**). La CK máxima durante el ingreso también fue menor en el grupo con LRA (5179,93 U/L vs. 6090,94 U/L, $p = 0,642$). Por el contrario, en el caso de la GPT máxima, el grupo con LRA tuvo valores medios mayores que el grupo sin LRA (248,21 U/L vs. 132,00 U/L, $p = 0,110$).

En el **Anexo 1** y el **Anexo 2** se pueden encontrar las tablas resumen de estas comparaciones.

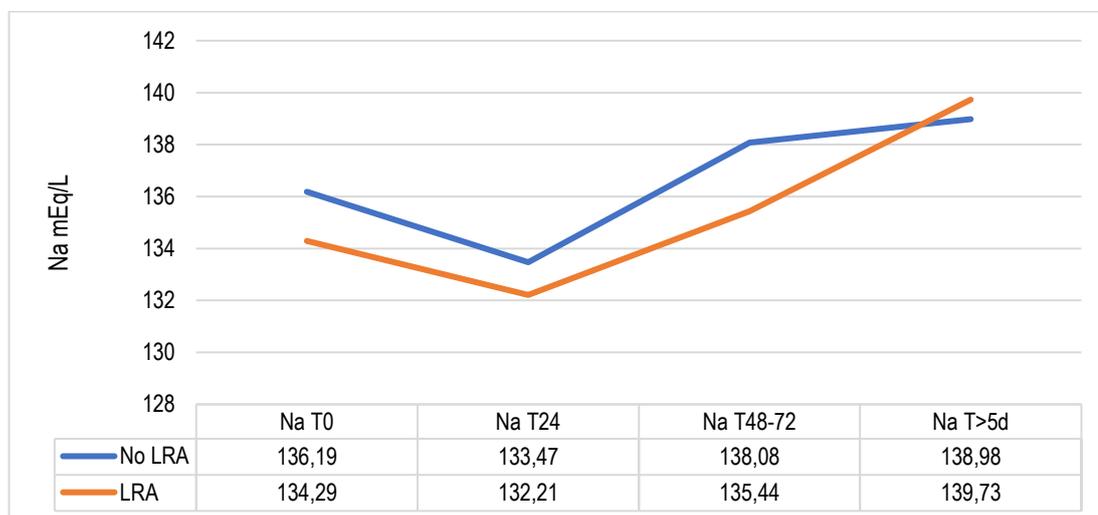


Figura 13: Tendencia de la media del Na en el grupo sin LRA y el grupo con LRA. Na T0 Sodio al ingreso, Na T24 Sodio a las 24h del ingreso, Na T48-72 Sodio entre las 48 y 72h del ingreso, Na T>5d Sodio más allá de los 5 días de ingreso.

Mediante la regresión logística univariante se analizó la asociación de la LRA con las variables reflejadas en la **Tabla 3** y **Figura 14**. Existe una asociación estadística significativa de todas las variables excepto el peso al nacer, la resucitación con masaje cardíaco, el valor de pH_{Au} y el valor de GPT máximo. Se vio que a menor edad gestacional existía una mayor probabilidad de sufrir una LRA (OR: 0,570; IC 95%: 0,374-0,869; p=0,009). Lo mismo sucedió con los valores de Na al ingreso, a menor valor de Na al ingreso mayor riesgo de sufrir una LRA (OR: 0,794; IC 95%: 0,636-0,990; p=0,041). En el análisis univariante tuvieron un riesgo aumentado de desarrollar una LRA los neonatos nacidos por cesárea (OR:4,44; IC 95%: 1,276-15,451; p=0,019), los que recibieron transfusiones (OR: 4,778; IC 95%: 1,341-17,018; p=0,016), los que fueron tratados con furosemida (OR: 6,370; IC 95%: 1,772-22,896; p=0,005) y los que tuvieron una EHI severa (OR: 6,370; IC 95%: 1,772-22,896; p=0,005).

Tabla 3: Regresión logística univariante con la presencia de LRA.

	OR	IC 95%	P valor
Semana gestacional	0,570	0,374-0,869	0,009
Peso al nacer	0,998	0,997-1,000	0,022
Cesárea	4,44	1,276-15,451	0,019
RCP con masaje cardíaco	3,571	0,923-13,811	0,065
pHAu	0,043	0,001-1,238	0,066
Trasfusión	4,778	1,341-17,018	0,016
Furosemida	6,370	1,772-22,896	0,005
EHI severa	6,370	1,772-22,896	0,005
Na T0	0,794	0,636-0,990	0,041
GPT máx	1,002	1,000-1,004	0,105

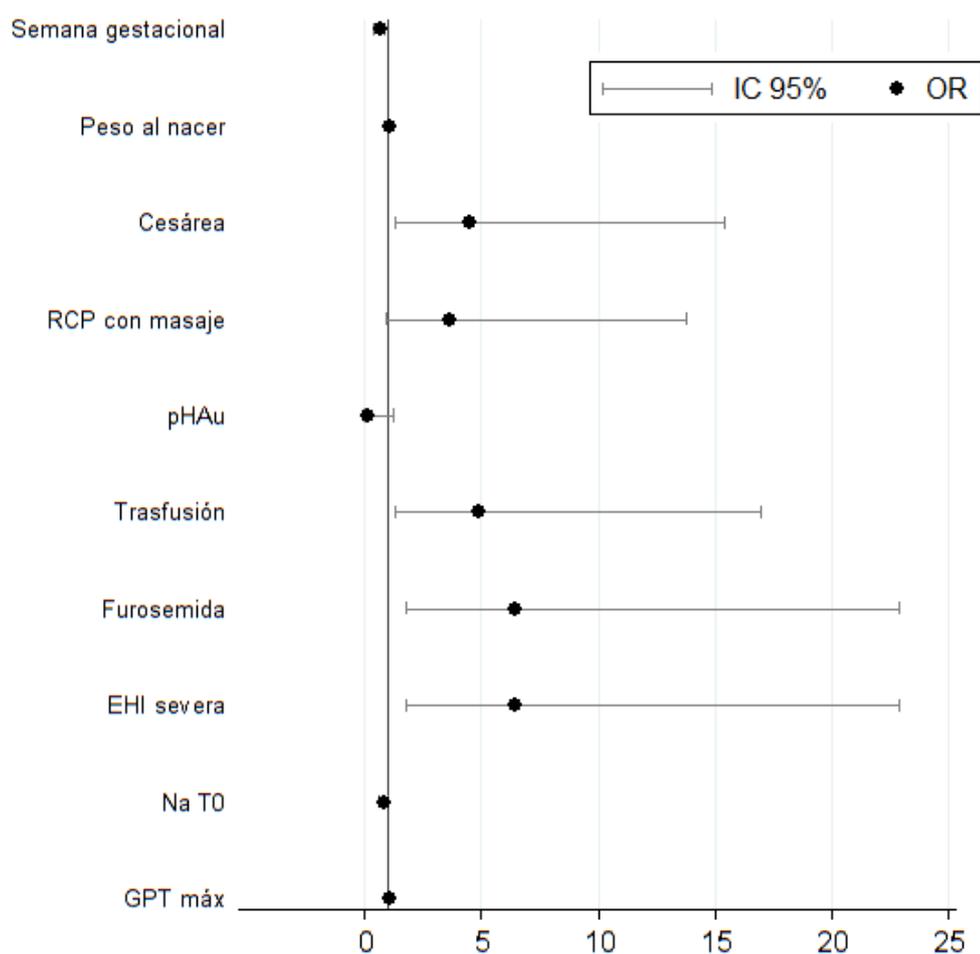


Figura 14: Regresiones logísticas univariantes con el diagnóstico de LRA.

Se realizó un análisis multivariante de las variables que resultaron estadísticamente significativas. En él solamente se encontró una significancia estadística en la asociación de la LRA con la edad gestacional (OR: 0,530; IC 95%: 0,322-0,872; $p=0,012$) y el uso de furosemida (OR: 7,417; IC 95%: 1,761-31,241; $p=0,006$) (**Tabla 4**). Se vio que a menor edad gestacional mayor el riesgo de LRA.

Tabla 4: Análisis multivariante con la presencia de LRA.

	OR	IC 95%	P valor
Semana gestacional	0,530	0,322-0,872	0,012
Furosemida	7,417	1,761-31,241	0,006

5.4. RESULTADOS DE MORBIMORTALIDAD

La media de estancia en la UCIN fue de 11 días (DE: 5 días). Al analizar las diferencias entre la duración del ingreso entre los neonatos con LRA y aquellos sin ella se vio que fue muy similar (12 días vs. 11 días, $p=0,975$).

Como se ha expuesto anteriormente, un total de 36 neonatos precisaron asistencia respiratoria con ventilación mecánica (54,5%) con una duración media de 59 horas (DE: 83h). El porcentaje de niños que recibieron ventilación mecánica fue muy similar en ambos grupos (64,3% en los neonatos con LRA vs. 51,9%, $p=0,410$). La duración de la ventilación mecánica fue mayor en los neonatos con LRA, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (80h vs. 52h, $p=0,387$). (**Figura 15**).

La mortalidad en la cohorte fue de un 9,1%, 6 de los neonatos fallecieron durante el periodo de hospitalización en la UCIN. Analizando la diferencia en la mortalidad entre el grupo con LRA y el grupo sin ella se encontró una mayor mortalidad de los neonatos afectados de LRA, sin embargo, esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa (21,4% vs. 5,8%, $p=0,104$) (**Figura 15**).

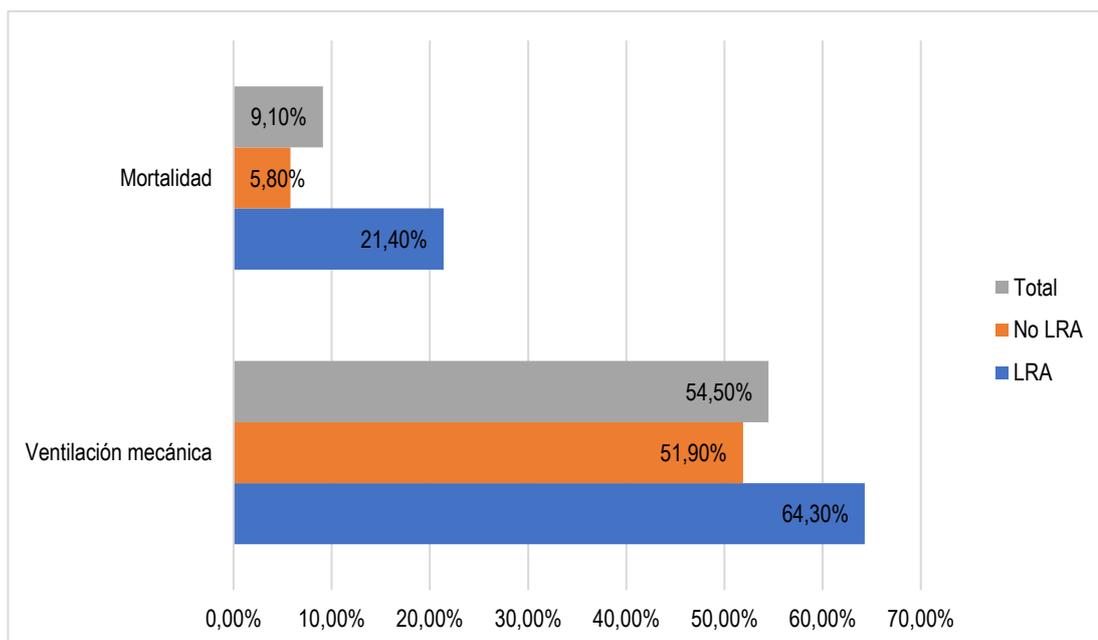


Figura 15: Frecuencias de mortalidad y ventilación mecánica en la cohorte de pacientes, el grupo con LRA y el grupo sin LRA.

6. DISCUSIÓN

La LRA es una complicación frecuente en los neonatos con EHI registrándose incidencias de entre 42-72% en estos recién nacidos, según los criterios diagnósticos empleados, en estos estudios.^{8,9} En los últimos años, esta elevada incidencia se ha visto disminuida, siendo alrededor de un 35% desde el inicio del uso de la hipotermia terapéutica en estos neonatos.^{20,21} Sin embargo, estos valores siguen siendo altos. La variabilidad en las incidencias encontradas se debe en gran parte a la heterogeneidad de los criterios diagnósticos de LRA utilizados en los estudios. No se utilizó una definición uniforme de LRA, lo cual cuestiona su capacidad comparativa entre los mismos. Al inicio se utilizaba un valor de corte de 1,5 mg/dL de SCr para el diagnóstico de la LRA.²¹ Más tarde, se desarrollaron los criterios RIFLE pediátrico y AKIN.²¹ Finalmente, en 2013, la KDIGO propuso una definición estandarizada¹² y Jetton y Askenazi propusieron la definición neonatal modificada de la KDIGO¹³ que se recomienda utilizar en todos los trabajos. Desde entonces, los estudios publicados que han evaluado la incidencia de la LRA en neonatos con EHI tratados con hipotermia utilizando los criterios neonatales modificados de la KDIGO han reportado valores ligeramente superiores a los encontrados en este estudio (21,10%). Recientemente, Mok et al.¹⁷ obtuvieron una incidencia del 35%, Sarkar et al.¹⁶ del 39% y Slewski et

al.⁸ informó una incidencia del 38%. En 2019, en un estudio de Bozkurt y Yucesoy la incidencia (29,50%) fue más similar a la de este trabajo.²¹ Un estudio de la base de datos AWAKEN (estudio multicéntrico, multinacional, observacional de una cohorte de neonatos críticos de todas las edades gestacionales que utiliza la definición modificada de la KDIGO para el diagnóstico de LRA) describe que en los centros con menos mediciones de la SCr (menos de 5 mediciones) durante el ingreso se correspondían a los centros con una menor incidencia de LRA y viceversa.⁷ En el estudio presente, sólo se tuvieron en cuenta 4 mediciones de la SCr, lo que puede haber influido en una menor incidencia de LRA. Por ello, de cara a minimizar estas diferencias, resulta importante estandarizar los protocolos de mediciones de SCr en estos pacientes, siempre teniendo en cuenta el riesgo de anemia, frecuente en esta población, que puede conllevar la toma de muestras seriadas. Por otro lado, la presencia de un menor porcentaje de pacientes con EHI severa en la muestra podría justificar estas diferencias.⁹ Esta disminución de la incidencia respecto a la publicada previa a la implantación de la hipotermia terapéutica, pone de manifiesto una vez más que la hipotermia terapéutica en neonatos con EHI proporciona un efecto nefroprotector además del neuroprotector descrito previamente.²⁰

Respecto a la evolución de la incidencia a lo largo de los 7 años de estudio, se observó que la variabilidad entre años fue baja exceptuando un pico importante en el año 2018 (45,50%), a pesar de que la muestra tenga una distribución homogénea del número de pacientes a lo largo de los años. Este aumento de la incidencia puede deberse a que estos pacientes corresponden a un grupo que presentaba muchas variables asociadas a LRA (nacimiento por cesárea, menor edad gestacional, mayor número de neonatos con EHI severa, pH más bajos y mayor necesidad de drogas vasoactivas y furosemida).

En el análisis de los datos se vio que los pacientes con LRA recibieron más transfusiones, tuvieron EHI más severa y nacieron con una menor edad gestacional. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros estudios.^{8,9,17,22} Además, tras el estudio multivariante, la menor edad gestacional al nacimiento resultó estar independientemente asociada a la presencia de LRA. Shalaby et al. encontró que la LRA está asociada a un menor peso al nacer y un menor Apgar, sin embargo, en nuestro estudio, sólo el peso al nacimiento fue diferente entre los grupos, pero sin alcanzar la significancia estadística.²² Otras características clínicas; como las

convulsiones, el uso de inotropos y los bajos valores de pH_{Au}; asociadas a la aparición de LRA en diversos estudios, no variaron significativamente entre ambos grupos en nuestra muestra.^{8,17,23} Finalmente, en nuestro estudio la cesárea resultó estar asociada significativamente a la LRA, dato que no hemos encontrado en artículos previos. Estas discrepancias entre los hallazgos de otros autores y los nuestros son probablemente debidos a los pequeños tamaños de las muestras de la mayoría de los estudios, incluido el nuestro. Realizar futuros estudios con mayores tamaños muestrales aumentaría la potencia estadística y aportaría resultados más homogéneos.

En el estudio multivariante sólo resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de LRA la baja edad gestacional. La falta de significancia estadística de muchas de las otras variables es seguramente debida al pequeño tamaño muestral del estudio. Por otro lado, también resultó estadísticamente significativo el tratamiento con furosemida. Sin embargo, la furosemida es uno de los fármacos usados para el manejo de la LRA, por lo que no es un factor de riesgo real.

La estancia media de los recién nacidos en la UCIN fue muy similar entre los dos grupos, a diferencia de los múltiples estudios que muestran una evidente prolongación de la estancia asociada a la presencia de LRA.^{7,8,17,23,24} La necesidad de ventilación mecánica y su duración fueron más elevada en el grupo con LRA, pero una vez más no llegaron a ser estadísticamente significativas como en el trabajo de Selewski et al. o el de Gupta et al.^{8,23}

Tanto la EHI, aún con el tratamiento con hipotermia, como la LRA conllevan una elevada mortalidad de los pacientes. Estudios previos han mostrado mortalidades del 7%, 16% y 15,7% en cohortes de pacientes con EHI tratados con hipotermia.^{8,21,25} Similarmente a estos resultados, la mortalidad de toda la muestra de pacientes fue del 9,10%. Igual que en nuestro estudio, Bozkurt y Yucesoy también realizaron una comparación de la mortalidad entre los neonatos con LRA y sin ella, encontrando un aumento significativo de la mortalidad en los neonatos con EHI tratados con hipotermia y que también presentan LRA.²¹ Sin embargo, en el estudio de Selewski et al.⁸ y el nuestro, a pesar de existir esta tendencia a una mayor mortalidad en el grupo con LRA, la diferencia entre los grupos no alcanzó la significación estadística. Esta ausencia de significación estadística nuevamente puede deberse al pequeño tamaño

muestral del estudio de Selewski et al.⁸ y el nuestro. Otro motivo puede ser el menor número de pacientes con LRA de grado 3 en nuestro estudio (14,3%) respecto a otros (Selewski et al.⁸ 36,12% y Bozkurt y Yucesoy²¹ 28,5%). El estudio AWAKEN encontró que la mortalidad en neonatos con LRA de grado 3 era mayor que en los niños con LRA de grados 1 y 2.⁷ Estos datos reflejan que los neonatos con EHI tratados con hipotermia que asocian un diagnóstico de LRA siguen teniendo una mortalidad muy elevada (Selewski et al.⁸ 14%, Bozkurt y Yucesoy²¹ 40,8% y nuestro estudio 21,4%), lo que apoya la necesidad de una buena prevención de la LRA y un diagnóstico precoz para poder tratar cuanto antes estos niños.

A pesar de ser uno de los objetivos secundarios; las limitaciones de nuestro estudio retrospectivo y el escaso tamaño muestral, no nos han permitido encontrar ningún parámetro clínico y/o analítico, que nos permita una predicción más temprana de la aparición de LRA para optimizar su manejo y mejorar el pronóstico.

7. CONCLUSIONES

- La incidencia de LRA en la cohorte a estudio de neonatos con EHI tratados con hipotermia terapéutica (21,10%) ha resultado ser menor que la documentada en estudios previos. A lo largo de los 7 años de estudio no hay grandes diferencias en la incidencia de LRA.
- El nacimiento por cesárea, la EHI severa, el tratamiento con transfusiones y/o furosemida, una menor edad gestacional y un menor peso al nacer son más frecuentes en los neonatos con LRA. La menor edad gestacional es un factor de riesgo asociado a LRA.
- No hay diferencias en la estancia media entre los neonatos con LRA y sin ella, pero la mortalidad en el grupo de pacientes con LRA es mayor, a pesar de que no es estadísticamente significativa.
- Se necesitan estudios prospectivos y multicéntricos para detectar predictores de LRA que nos permitan mejorar la prevención y diagnóstico precoz de la LRA en este grupo de pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014; 123:896. Reaffirmed 2020.
2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early human development* 2010;86(6):329-338.
3. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353(15):1574-1584.
4. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane library* 2013 Jan 31;2013(3):CD003311.
5. Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute Systemic Organ Injury in Term Infants After Asphyxia. *Am J Dis Child* 1989;143(5):617-620.
6. Cavallin F, Rubin G, Vidal E, Cainelli E, Bonadies L, Suppiej A, et al. Prognostic role of acute kidney injury on long-term outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Nephrology* 2020;35(3):477-483.
7. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2017 Nov;1(3):184-194.
8. Selewski DT, MD, Jordan, Brian K., MD, PhD, Askenazi, David J., MD, MS, Dechert, Ronald E., DPH, MS, RRT, Sarkar S, MD. Acute Kidney Injury in Asphyxiated Newborns Treated with Therapeutic Hypothermia. *The Journal of pediatrics* 2013;162(4):725-729.e1.
9. Durkan, Anne M., MB, ChB, Alexander, R. Todd, MD, PhD. Acute Kidney Injury Post Neonatal Asphyxia. *The Journal of pediatrics* 2011;158(2):e29-e33.

10. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* (Evanston) 2015 Aug;136(2):e463-e473.
11. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, Star RA, et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatric research* 2017 Oct;82(4):569-573.
12. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl):1-138.
13. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Current opinion in pediatrics* 2012 Apr;24(2):191-196.
14. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatric Nephrology*. 1995;9(6):718-722.
15. Nour I, Elmaghraby R, Shehata R, El-Refaey A, Aldomiaty H, Mosbah A, et al. Selective head cooling and acute kidney injury in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med* 2020;13(1):21-30.
16. Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatric research* 2014 Mar;75(3):431-435.
17. Mok TYD, Tseng M, Lee J, Chou Y, Lien R, Lai M, et al. A retrospective study on the incidence of acute kidney injury and its early prediction using troponin-I in cooled asphyxiated neonates. *Scientific Reports* 2020;10(1):15682.
18. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976 Oct;33(10):696-705.
19. Chiang M, Jong Y, Lin C. Therapeutic Hypothermia for Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics and neonatology*. 2017;58(6):475-483.
20. Tanigasalam V, Bhat V, Adhisivam B, Sridhar MG. Does therapeutic hypothermia reduce acute kidney injury among term neonates with perinatal

- asphyxia? -- a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(15):2545-2548.
21. Bozkurt O, Yucesoy E. Acute Kidney Injury in Neonates with Perinatal Asphyxia Receiving Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol* 2020 Jan 27.
 22. Shalaby MA, Sawan ZA, Nawawi E, Alsaedi S, Al-Wassia H, Kari JA. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2018 Sep;33(9):1617-1624.
 23. Gupta C, Massaro AN, Ray PE. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Nephrol* 2016 Jul;31(7):1167-1178.
 24. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, D'Angio C, Fuloria M, et al. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Feb 7;14(2):184-195.
 25. Sabsabi B, Huet C, Rampakakis E, Beltempo M, Brown R, Lodygensky GA, et al. Asphyxiated Neonates Treated with Hypothermia: Birth Place Matters. *Am J Perinatol* 2020 Aug 27.

ANEXO 1. Datos demográficos y perinatales.

Datos demográficos	Total (n=66)	LRA (n=14)	No LRA (n=52)	P valor
Semana gestacional, media±DE	39,9±1,5	38,9±1,9	40,2±1,3	0,016
Semana gestacional, n (%)				
<37 semanas	2 (3)	2 (14,3)	0 (0)	0,069
37-40 semanas	27 (40,9)	6 (42,9)	21 (40,4)	
>40 semanas	37 (56,1)	6 (42,9)	31 (59,6)	
Peso al nacer, g, media±DE	3303±572	2987±579	3388±544	0,022
Percentil, n (%)				
BPEG	10 (15,2)	4 (28,6)	6 (11,5)	0,105
PAEG	51 (77,3)	8 (57,1)	43 (82,7)	
PEEG	5 (7,6)	2 (14,3)	3 (5,8)	
Sexo femenino, n (%)	28 (42,4)	7 (50)	21 (40,4)	0,518

Datos perinatales	Total (n=66)	LRA (n=14)	No LRA (n=52)	P valor
Características maternas, n (%)				
Sin datos	58 (87,9)	13 (92,9)	45 (86,5)	1,000
Tóxicos	4 (6,1)	1 (7,1)	3 (5,8)	
Trs. Psiquiátrico en tratamiento	2 (3)	0 (0)	2 (3,8)	
Edad materna elevada	2 (3)	0 (0)	2 (3,8)	
Periparto, n (%)				
Sin evento	23 (34,8)	5 (35,7)	18 (34,6)	0,024
Parto gemelar	3 (4,5)	3 (21,4)	0 (0)	
Evento postnatal	3 (4,5)	0 (0)	3 (5,8)	
CTG patológico	37 (56,1)	6 (42,9)	31 (59,6)	
Evento centinela, n (%)	23 (34,8)	6 (42,9)	17 (32,7)	0,536
Rotura uterina	2 (8,7)	1 (16,7)	1 (5,9)	
Distocia	13 (56,5)	1 (16,7)	12 (70,6)	
DPPNI	4 (17,4)	2 (33,3)	2 (11,8)	
Prolapso de cordón	2 (8,7)	2 (33,3)	0 (0)	
PCR materna	1 (4,3)	0 (0)	1 (5,9)	
Hipotensión materna	1 (4,3)	0 (0)	1 (5,9)	
Tipo de parto, n (%)				
Eutócico	8 (12,1)	1 (7,1)	7 (13,5)	0,050
Instrumental	34 (51,1)	4 (28,6)	30 (57,7)	
Cesárea	24 (36,4)	9 (64,3)	15 (28,8)	
Cesárea, n (%)	24 (36,4)	9 (64,3)	15 (28,8)	0,014
Apgar <7 a los 5 minutos, n (%)	52 (78,8)	11 (78,6)	41 (78,8)	1,000
RCP con masaje, n (%)	12 (18,2)	5 (35,7)	7 (13,5)	0,111
pHAu, media±DE	7,00±0,18	6,92±0,18	7,02±0,18	0,084
pHAu <7, n (%)	33 (50)	10 (71,4)	23 (44,2)	0,071
Crisis epiléptica <12hdv, n (%)	9 (13,6)	2 (14,3)	7 (13,5)	1,000
EHI severa, n (%)	17 (25,8)	8 (57,1)	9 (17,3)	0,005

ANEXO 2. Datos de la estancia hospitalaria.

Datos de la estancia hospitalaria	Total (n=66)	LRA (n=14)	No LRA (n=52)	P valor
Drogas vasoactivas y shock, n (%)	23 (34,8)	5 (35,7)	18 (34,6)	1,000
Trasfusiones, n (%)	16 (24,2)	7 (50)	9 (17,3)	0,030
Ventilación mecánica, n (%)	36 (54,5)	9 (64,3)	27 (51,9)	0,410
Duración ventilación mecánica, h, media±DE	59±83	80±127	52±65	0,387
Furosemida, n (%)	17 (25,8)	8 (57,1)	9 (17,3)	0,005
Días de estancia, media±DE	11±5	12±7	11±4	0,975
Éxito, n (%)	6 (9,1)	3 (21,4)	3 (5,8)	0,104
SCr, mg/dL, media±DE				
SCr T0	0,956±0,272	0,924±0,479	0,964±0,186	0,121
SCr T24	0,922±0,383	1,328±0,528	0,810±0,236	<0,001
SCr T48-72	0,575±0,429	1,034±0,669	0,457±0,239	0,005
SCr T>5d	0,414±0,329	0,724±0,608	0,334±0,131	0,001
Na, mEq/L, media±DE				
Na T0	135,79±3	134,29±3,24	136,19±2,83	0,059
Na T24	133,20±4,078	132,21±5,309	133,47±3,690	0,272
Na T48-72	137,57±4,514	135,44±5,247	138,08±4,245	0,087
Na T>5d	139,14±2,946	139,73±3,823	138,98±2,694	0,503
CK máx, U/L, media±DE	5897,70±6432,88	5179,93±4415,90	6090,94±6898,67	0,627
GPT máx, U/L, media±DE	156,65±226,69	248,21±311,59	132,00±194,49	0,110