

Crecimiento y desarrollo en infantes con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica.

Growth and development in infants with a history of hypoxic-ischemic encephalopathy.

Hernández Real Miguel Ángel¹ *, Ledo Rábago Patricia Muñoz¹, Sánchez Jesús María Magdalena¹, Mandujano Valdés Mario Antonio¹, Figueroa Olea Miriam² * Rodríguez Flores María².

1 Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México. 2 Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría, México.

RESUMEN

Introducción: La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) representa una de las principales causas de mortalidad y discapacidad infantil, con repercusiones importantes sobre las áreas que conforman el crecimiento y desarrollo integral. **Objetivo:** Caracterizar el crecimiento físico y el desarrollo durante los primeros dos años de vida en infantes con antecedentes de EHI tratados con HT asistentes a un programa de cuidado integral y analizar si existe asociación entre el crecimiento y desarrollo en esta población. **Material y Método:** Estudio de revisión de casos en una muestra no aleatoria de 50 infantes con antecedentes de EHI tratados con HT. El crecimiento se evaluó a través de los estándares OMS (2006) e INTERGROWTH-21st. Para la medición del desarrollo se utilizó la Escala de Gesell, obteniendo odds ratio para analizar la asociación entre las variables. **Resultados:** Las alteraciones del crecimiento y los retrasos del desarrollo infantil fueron una condición frecuente durante todo el seguimiento en los casos de estudio. Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la restricción del crecimiento intrauterino, las tendencias de disminución de la línea del crecimiento en el indicador peso para la edad y la prevalencia de retraso moderado y severo del desarrollo. **Conclusión:** Los infantes con alteración del crecimiento presentan una mayor prevalencia de retrasos moderado y severo del desarrollo durante los primeros meses de vida. **Palabras Clave:** Encefalopatía hipóxico isquémica; Hipotermia terapéutica; Crecimiento y desarrollo infantil.

ABSTRACT

Introduction: Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) represents one of the main causes of childhood mortality and disability, with important repercussions on the areas that make up integral growth and development. **Objective:** To characterize physical growth and development during the first two years of life in infants with a history of HIE treated with HT attending a comprehensive care program and to analyze whether there is an association between growth and development in this population. **Material and method:** Case review study in a non-random sample of 50 infants with a history of HIE treated with HT. Growth was evaluated through the WHO (2006) and INTERGROWTH-21st standards. To measure development, the Gesell Scale was used, obtaining odds ratios to analyze the association between the variables. **Results:** Growth alterations and delays in child development were a frequent condition throughout the follow-up in the study cases. Statistically significant associations were observed between intrauterine growth, the trends of decrease in the growth line in the weight for age indicator and the prevalence of moderate and severe developmental delay. **Conclusion:** Infants with growth impairment have a higher prevalence of moderate and severe developmental delays during the first months of life. **Key words:** Hypoxic ischemic encephalopathy; Therapeutic hypothermia; Child growth and development

Correspondencia: Miguel Ángel Hernández Real 2203800357@alumnos.xoc.uam.mx

Recibido: 10 de abril 2024, aceptado: 20 de mayo 2024

©Autor2024



Citation: Hernández-Real M.A., Ledo-Rábago P.M., Sánchez-Jesús M.M., Mandujano-Valdés M.A., Figueroa-Olea M., Rodríguez-Flores M. (2024) Crecimiento y desarrollo en infantes con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 23 (2), 1-13. <https://doi.org/10.29105/respyn23.2-787>

Significancia

El estudio y seguimiento de los procesos de crecimiento y desarrollo durante los primeros meses de vida en infantes con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica, conforma un precedente importante para la generación de modelos explicativos y de intervención integral, que coadyuven a la mejora de los procesos de diagnóstico y atención clínica, favoreciendo la salud y calidad de vida de esta población.

Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome clínico de lesión neural, de severidad y evolución variable, resultado de la interrupción del flujo sanguíneo y transporte de oxígeno en el recién nacido (Korf et al., 2023). Representa una de las principales causas de mortalidad y discapacidad infantil con una incidencia de 1 a 6/1000 nacimientos en países desarrollados y aumentando hasta en 40/1000 nacidos vivos en países de recursos limitados (Rítovska et al., 2022; Variane et al., 2023). La hipotermia terapéutica (HT) es considerada como un estándar de neuro protección efectiva cuando se inicia dentro de las primeras seis horas posteriores a la agresión por hipoxia (periodo de ventana terapéutica) en niños con EHI moderada a grave, reduciendo el riesgo de muerte o discapacidad mayor, al permitir reducir el daño, favoreciendo la reorganización cerebral y con ello un mejor pronóstico del neuro desarrollo (Brossard-Racine et al., 2023; Edwards et al., 2010; Fasce et al., 2021; Garfinkle et al., 2013; Groenendaal et al., 2013; Juul et al., 2023; Lemyre & Chau, 2018; Martínez-Hernández et al., 2020; Mathew et al., 2022; Medina-Alva et al., 2015; Packer et al., 2022; Simbruner et al., 2010; Variane et al., 2023; Vega-Del-Val et al., 2021; Zhou et al., 2010; Zubcevic et al., 2015).

En la literatura se ha propuesto que entre los mecanismos por los cuales la HT (enfriamiento del cuerpo o sólo la cabeza del recién nacido) proporciona neuro protección se encuentran: la inhibición de la liberación de radicales libres, glutamato y de la actividad citotóxica de los aminoácidos; disminución de la tasa metabólica de oxígeno y consumo de energía del tejido cerebral; reducción de la respuesta inflamatoria; disminución del daño a la barrera hematoencefálica, acidosis y edema cerebral; promoción de la síntesis de proteínas, entre otros (Andrade, 2023; Walas et al., 2020; Wang et al., 2019).

Si bien la HT reduce el riesgo de muerte, las secuelas del neuro desarrollo en infantes sobrevivientes con esta condición son diversas, se han reportado alteraciones motoras, cognitivas, neuropsicológicas, conductuales o del lenguaje (Chalak et al., 2021; Dzikiené et al., 2021; Estiphan et al., 2023; Groenendaal et al., 2013; Hortigüela et al., 2024; Martínez-Biarge et al., 2012; Pappas et al., 2015; Pinto et al., 2023; Simbruner et al., 2010; Sutin et al., 2023; Sweetman et al., 2022). Además, de los trastornos en la alimentación derivados de las alteraciones en la succión-deglución, reflujo gastroesofágico, disminución en la motilidad intestinal, hipertono o distonía que afectan la musculatura oro-facial, así como eventos recurrentes de atragantamiento, los cuales determinan cuadros de desnutrición, existe amplia evidencia que la desnutrición en esta etapa temprana de la vida tiene un impacto negativo en el crecimiento físico, considerado indicador relevante de mayor riesgo de alteración en el desarrollo neurológico (Alzamora et al., 2010; Fontaine et al., 2023; Georgieff et al., 2018; Jayakumar et al., 2024; Jensen et al., 2017; Martínez-Biarge et al., 2012, 2014; Matonti et al., 2020; Park et al., 2023; Prado & Dewey, 2014).

En este sentido, el estudio del crecimiento y desarrollo infantil durante periodos críticos y sensibles, como son los primeros dos años de vida en estas poblaciones de alto riesgo biológico, conforma un pilar fundamental para la generación de herramientas y guías de práctica clínica que coadyuven a impulsar el potencial genético individual, mediante acciones de diagnóstico e intervención oportuna basadas en evidencia, para la prevención, tratamiento y rehabilitación de las posibles alteraciones, favoreciendo el estado de salud y calidad de vida, tanto del infante como de sus cuidadores (Arnaez et al., 2020; Nassef et al., 2013; Valladares-López & Méndez-Pilco, 2018).

En México no se cuenta con estudios epidemiológicos robustos que den cuenta de la frecuencia y gravedad con la que se presenta la encefalopatía hipóxico-isquémica, así como de la evolución del crecimiento y desarrollo infantil en población con antecedentes de EHI tratados con HT (IMSS, 2017). La oportunidad de contar con información en este tipo de infantes que ingresaron a un programa para seguimiento de su neuro desarrollo, es la razón del presente reporte. El cual

tuvo como objetivo caracterizar el crecimiento físico y el desarrollo durante los primeros dos años de vida en infantes con antecedentes de EHI tratados con HT asistentes a un programa de cuidado integral y analizar si existe asociación entre el crecimiento y desarrollo en esta población.

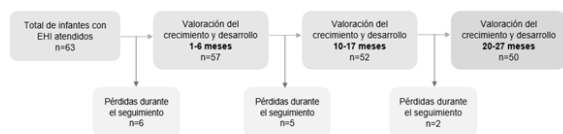
Material y Método

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y longitudinal, de revisión de casos, de un grupo de infantes con antecedentes de asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica asistentes a un programa de cuidado integral en el Centro de Investigación del Neurodesarrollo (CIND) del Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante los años 2013 a 2019.

A través de un muestreo no probabilístico intencional, fueron incluidos todos los casos que cumplieran con los siguientes criterios: diagnóstico al nacimiento de asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave de acuerdo con la escala de Sarnat (1976); tratamiento con hipotermia terapéutica; consentimiento informado firmado por el cuidador; registro durante el seguimiento de las variables crecimiento y desarrollo hasta los 2 años de edad.

De los 63 expedientes que cumplieron con el criterio de diagnóstico, 13 fueron excluidos por no contar con el registro completo de las variables, obteniendo una muestra final de 50 casos. En la Figura 1 se muestra diagrama de flujo de los infantes incluidos en el estudio durante las 3 mediciones realizadas de crecimiento y desarrollo.

Figura 1. Diagrama de flujo de los infantes incluidos en el estudio



Fuente: Elaboración propia
En el diagrama de flujo se observan las pérdidas surgidas durante el seguimiento en la muestra de estudio.

Valoración del crecimiento.

Para la valoración del crecimiento al nacimiento se consideraron los indicadores antropométricos de peso, longitud y razón peso-longitud ajustados para la edad gestacional (EG), de acuerdo con estándares internacionales (Villar et al., 2014, 2017). Además, se consideró la relación entre índice ponderal y peso

para la edad gestacional de acuerdo con los criterios establecidos para la clasificación del tipo de restricción del crecimiento intrauterino (Caiza-Sánchez et al., 2003).

La evolución del crecimiento infantil se realizó conforme a lo establecido por el Estudio Multicéntrico de Referencia del Crecimiento World Health Organization (2006, 2007) considerando las puntuaciones z (Pz) para los indicadores de peso para la edad (P/E), longitud para la edad (L/E), peso para la longitud (P/L) e IMC para la edad (IMC/E), la información se recopiló al nacimiento y en tres rangos de edad 1-6 meses, 10-17 meses y 20-27 meses. El perímetro cefálico (PC) no se midió al nacimiento.

Para el cálculo de las puntuaciones z se utilizó el software de Evaluación Individual WHO-Anthro, clasificando con restricción en el crecimiento aquellos valores inferiores a -1.28 Pz (percentil 10) en cualquiera de los indicadores antropométricos evaluados.

Los patrones de crecimiento se establecieron de acuerdo con los cambios de dirección observados sobre la línea de crecimiento infantil, clasificándolos en tres trayectorias:

Trayectoria 1 (Sin falla del crecimiento): Canalización del crecimiento en uno de los carriles entre las líneas de puntuación z-2 y z+2, sin presencia de descensos bruscos en dirección contraria a la mediana.

Trayectoria 2 (Falla del crecimiento): Descenso de la línea de crecimiento ≥ 1 Pz en la dirección opuesta a la mediana.

Trayectoria 3 (Compensatoria de crecimiento): Posterior a la presencia de descensos sobre la línea de crecimiento infantil se observa un ascenso en dirección a la mediana.

Valoración del desarrollo.

La valoración del desarrollo infantil se realizó en los rangos de edad de 1-6 meses, 10-17 meses y 20-27 meses, se consideró el coeficiente general de desarrollo (CGD) de acuerdo con la Escala de Gesell (Gesell & Amatruda, 1987).

Para el análisis de asociación los casos fueron agrupados en dos, el primer grupo correspondió a los infantes clasificados con desarrollo adecuado o con retraso leve para la edad y el segundo a los clasificados con retraso moderado y severo.

También se establecieron tendencias de desarrollo infantil con base en el puntaje del CGD obtenido durante las tres mediciones, considerando como tendencia favorable los casos en los que observó un ascenso ≥ 10 puntos porcentuales durante el seguimiento o que mantuvieron un puntaje $\geq 80\%$; y como tendencias desfavorables a los casos que presentaron disminución ≥ 10 puntos porcentuales en su coeficiente general de desarrollo durante el seguimiento.

Además, fueron consideradas las variables infantiles de sexo, semanas de gestación, Puntaje APGAR a los cinco minutos, número de gesta, tiempo de estancia hospitalaria, tipo y duración de la lactancia, así como las variables maternas de edad, estado civil, años de estudio y ocupación.

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico JMP 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), para el análisis descriptivo de las variables continuas se presentaron medias y desviaciones estándar, mientras que para las variables categóricas se obtuvieron medidas de frecuencias absoluta y relativa. El análisis de asociación entre el crecimiento y desarrollo infantil se realizó mediante regresión logística, estimando odds ratio (OR) crudo y ajustado a variables de confusión considerando un α de 0.05.

Consideraciones éticas

La presente investigación fue realizada bajo la supervisión de profesionales en salud expertos en el área, contemplando la validez científica y el valor social, manejándose bajo un protocolo aprobado y sujeto a revisión ética independiente con Registro INP 072-2013. Los datos recolectados se obtuvieron de aquellos expedientes que contaban con un consentimiento informado correctamente llenado que permitiera su uso con fines académicos y científicos.

Resultados

Características generales y clínicas de la muestra

De los 50 expedientes, 54% (n=27) correspondían al sexo masculino, la media de edad gestacional fue de 39.2 ± 1.5 semanas, la mediana de estancia hospitalaria reportada en 48 de los 50 expedientes fue de 10.5 en un rango de 3 a 40 días. La mayor parte de los casos correspondía a infantes de primera gesta, con diagnóstico de EHI moderada. La Tabla 1 presenta algunas de las características materno-infantiles de la población estudiada.

Tabla 1. Características materno-infantiles de la muestra de estudio.

Característica	n	%
Sexo		
Hombre	27	54.0
Mujer	23	46.0
Grado de EHI		
Moderado (Sarnat II)	44	88.0
Grave (Sarnat III)	6	12.0
Número de Gesta		
Primera gesta	34	68.0
Segunda Gesta	13	26.0
Tercera o cuarta gesta	3	6.0
Puntaje APGAR a los 5 minutos		
<7	33	67.0
≥ 7	17	33.0
Tipo de lactancia		
Materna predominante	19	38.0
Mixta	17	34.0
Fórmula lactea	13	26.0
Rango de edad materna		
Adolescente (<20 años)	9	18.0
Óptima (20-34 años)	37	74.0
Avanzada (≥ 35 años)	4	8.0
Estado civil de la madre		
Casada	12	24.0
Unión libre	6	12.0
Soltera	32	64.0
Años de estudio maternos		
5 a 7	3	6.0
8 a 10	20	40.0
11 a 13	20	40.0
≥ 14	7	14.0
Ocupación materna		
Ama de casa	42	84.0
Empleada fuera del hogar	8	16.0

Fuente: Elaboración propia
EHI: Encefalopatía hipoxico-isquémica

Restricción del Crecimiento

En la evaluación antropométrica al nacimiento, el peso se reportó en un rango de 2,100 a 4,030 g con un promedio de 2,980±0.4 g, la longitud entre 43 a 53 cm con una media de 50±2.2 cm, el índice ponderal con un puntaje entre 1.7 a 3.1 g/cm³ con una media de 2.4±0.3 g/cm³ y la razón peso-longitud con un puntaje de 4.4 a 7.8 kg/m con un promedio de 5.6±0.7 kg/m.

Conforme a los Estándares de Referencia del Proyecto INTERGROWTH-21st, la frecuencia de restricción del crecimiento intrauterino (Pz <1.28) de acuerdo con el indicador de peso para la edad gestacional fue del 24% (n=12), longitud para la edad gestacional del 12% (n=6) y razón peso-longitud para la edad gestacional del 30% (n=15). En función a la relación índice ponderal-peso para la edad gestacional, 38% (n=19) de los infantes se clasificó con restricción subclínica del crecimiento intrauterino, 24% (n=12) con restricción asimétrica del crecimiento y 6% (n=3) con restricción simétrica del crecimiento.

En la Tabla 2 se muestra la frecuencia de restricción del crecimiento de acuerdo con los Estándares de la OMS para cada rango de edad analizado, observando que entre el nacimiento y el rango de 1-6 meses, el número de casos con restricción del crecimiento aumentó 18 y 32 puntos porcentuales (pp) en los indicadores de peso y longitud para la edad respectivamente, disminuyendo en los rangos de edad posterior.

Tabla 2. Incidencia de restricción en el crecimiento por rango de edad en indicadores antropométricos evaluados

Indicador antropométrico	Rango de edad							
	RCIU				RCEU			
	Nacimiento		1-6 meses		10-17 meses		20-27 meses	
n	%	n	%	n	%	n	%	
Peso para la edad	14	28.0	23	46.0	19	38.0	17	34.0
Longitud para la edad	6	12.0	22	44.0	22	44.0	16	32.0
Peso para la longitud	28	56.0	11	22.0	14	28.0	8	16.0
IMC para la edad	24	48.0	16	32.0	13	26.0	8	16.0
PC para la edad	-	-	14	28.0	10	20.0	10	20.0

Fuente: Elaboración propia

Trayectorias de crecimiento

En la Tabla 3 se muestra la distribución de los niños en cada patrón de crecimiento en los tres rangos de edad. Entre los rangos de 1-6 y 20-27 meses, se observó una disminución de 6 pp en las trayectorias con falla del crecimiento (trayectoria 2) en el

indicador peso para la edad y 14 pp en longitud para la edad.

Respecto al puntaje z registrado entre el nacimiento y el rango de 20-27 meses de edad, en los infantes clasificados con trayectoria de crecimiento 2, se presentó un promedio de cambio de -2 y -1.44 Pz en dirección opuesta a la mediana de acuerdo con el indicador longitud y peso para la edad respectivamente. Para los casos registrados en la trayectoria de crecimiento 3, se observó un promedio de recuperación de 0.84 y 1.03 Pz, en los indicadores longitud y peso para la edad, el rango de 1-6 meses fue el puntaje registrado más alejado a la mediana. En la Figura 2 se presenta en forma gráfica el promedio de puntaje z por cada una de las trayectorias de crecimiento.

Respecto al análisis del perímetro cefálico se observó que 12% (n=6) de los niños presentó una trayectoria con falla del crecimiento, con un descenso promedio de -1.18 Pz entre el rango de 1-6 meses y 20-27 meses.

Tabla 3. Trayectorias de crecimiento por rango de edad en niños con antecedentes de EHI

Indicador antropométrico	Rango de edad					
	1-6 meses		10-17 meses		20-27 meses	
	n	%	n	%	n	%
Peso para la edad						
Trayectoria 1	26	52.0	18	36.0	18	36.0
Trayectoria 2	15	30.0	12	24.0	12	24.0
Trayectoria 3	9	18.0	20	40.0	20	40.0
Longitud para la edad						
Trayectoria 1	18	36.0	13	26.0	10	20.0
Trayectoria 2	29	58.0	20	40.0	22	44.0
Trayectoria 3	3	6.0	17	34.0	18	36.0
Peso para la longitud						
Trayectoria 1	20	40	16	32.0	14	28.0
Trayectoria 2	5	10	12	24.0	8	16.0
Trayectoria 3	25	50	22	44.0	28	56.0
IMC para la edad						
Trayectoria 1	21	42.0	19	38.0	18	36.0
Trayectoria 2	12	24.0	8	16.0	4	8.0
Trayectoria 3	17	34.0	23	46.0	28	56.0
PC para la edad						
Trayectoria 1	a	a	37	74.0	36	72
Trayectoria 2	a	a	6	12.0	6	12
Trayectoria 3	a	a	7	14.0	8	16

Fuente: Elaboración propia

PC: Perímetro cefálico

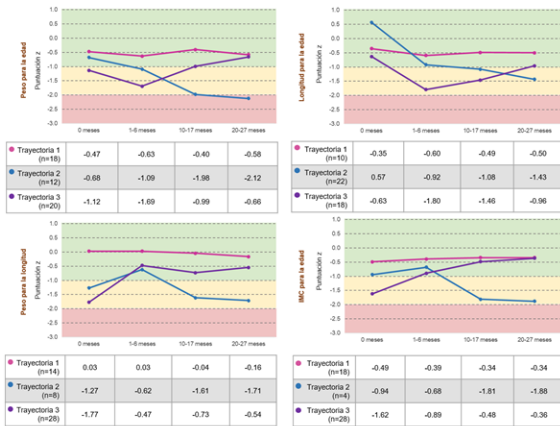
EHI: Encefalopatía hipóxico-isquémica

^aNo estimado por no contar con información al nacimiento

Trayectoria 1: Sin falla del crecimiento | Trayectoria 2: Con falla del crecimiento |

Trayectoria 3: Compensatoria del crecimiento

Figura 2. Trayectorias de crecimiento en niños con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica



Fuente: Elaboración propia

Trayectoria 1: Sin falla del crecimiento | Trayectoria 2: Con falla del crecimiento | Trayectoria 3: Compensatoria de crecimiento

Desarrollo Infantil

En la tabla 4 se presenta la distribución de casos de acuerdo con el CGD de la Escala de Gesell, se observó que en el seguimiento y de acuerdo al diagnóstico inicial, aumentaron los casos con desarrollo adecuado/retraso y disminuyeron los casos con retraso moderado-grave.

Tabla 4. Clasificación del desarrollo infantil en cada rango de edad en niños con antecedentes de EHI

Clasificación del desarrollo infantil	Rango de edad					
	1-6 meses		10-17 meses		20-27 meses	
	n	%	n	%	n	%
Adecuado/retraso leve	21	42.0	33	66.0	30	60.0
Retraso moderado/severo	29	58.0	17	34.0	20	40.0

Fuente: Elaboración propia

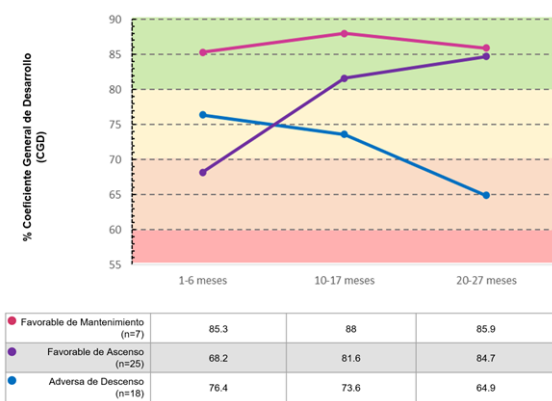
EHI: Encefalopatía hipóxico-isquémica

Retraso moderado/severo: Coeficiente General de desarrollo <80%

Clasificación del desarrollo realizada de acuerdo con la Escala de Arnold Gesell (Gesell & Amatruda, 1987)

En la Figura 3 se presentan en forma gráfica la puntuación media de CGD obtenida en las tres evaluaciones de Gesell, que permitió registrar tres tendencias evolutivas del desarrollo. Se observó que 14% (n=7) de los infantes presentó una tendencia favorable de mantenimiento con un CGD $\geq 80\%$ en la Escala de Gesell, 50% (n=25) una tendencia favorable de ascenso (recuperación) con una media de ganancia de 16.44 pp y el 36% (n=18) restante una tendencia adversa de descenso del desarrollo, disminuyendo en promedio -11.5 pp.

Figura 3. Tendencias de desarrollo observadas en los niños con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico se observa el promedio de Coeficiente General de Desarrollo obtenido en las tres evaluaciones realizadas de la Escala de Gesell, por cada una de las tendencias observadas

Análisis de asociación entre crecimiento físico y desarrollo infantil.

En la Tabla 5 se muestran los resultados del análisis de regresión logística entre las variables de crecimiento intrauterino y el retraso moderado-grave del desarrollo infantil al final del seguimiento intervenido (20-27 meses), observando que la RCIU evaluado a través del indicador razón peso-longitud para la edad gestacional, incrementó la probabilidad de presentar retraso moderado-grave del desarrollo infantil.

Tabla 5. Asociación entre restricción del crecimiento intrauterino y el retraso moderado-grave del desarrollo infantil a los 20-27 meses de edad.

Indicador antropométrico	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	OR crudo [IC95%]	OR ajustado [IC95%]	OR Ajustado [IC95%]
Peso para la EG	1	1	1
Sin RCIU	1	1	1
Con RCIU	2.69 [0.71-10.16]	2.48 [0.59-10.9]	3.60 [0.11-19.32]
Longitud para la EG	1	1	1
Sin RCIU	1	1	1
Con RCIU	0.72 [0.12-4.37]	0.57 [0.06-3.88]	0.38 [0.03-3.34]
Peso/Longitud para la EG	1	1	1
Sin RCIU	1	1	1
Con RCIU	5.00 [1.36-18.34]*	4.97 [1.26-22.46]*	7.35 [1.56-45.05]*

Fuente: Elaboración propia

OR: Odds ratio

IC: Intervalo de confianza

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

EG: Edad gestacional

*Valor p <0.05

Modelo 1: Análisis crudo

Modelo 2: Ajustado a sexo y puntaje APGAR a los 5 minutos

Modelo 3: Ajustado a sexo, puntaje APGAR a los 5 minutos, ocupación materna y tipo de lactancia

Respecto al crecimiento extrauterino, la presencia de restricción del crecimiento evaluada a través del indicador peso para la edad en el rango de 10-17 meses, mostró asociaciones marginales con el retraso moderado-grave del desarrollo a la edad de 20-27 meses. De igual forma, la falla del crecimiento (trayectoria 2) en el indicador peso para la edad aumentó la probabilidad de retraso moderado-grave del desarrollo a la edad de 20-27 meses. En la tabla 6

se muestran las asociaciones entre las variables de crecimiento extrauterino y el retraso moderado-grave del desarrollo a los 20-27 meses de edad.

Tabla 6. Asociación entre alteraciones del crecimiento y el retraso moderado-grave del desarrollo infantil a los 20-27 meses de edad.

Indicador antropométrico	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	OR crudo [IC95%]	OR ajustado [IC95%]	OR Ajustado [IC95%]
P/E (10-27 meses)			
Sin RCEU	1	1	1
Con RCEU	3.36 [1.04-11.58]*	3.61 [0.99-14.65] ^M	3.48 [0.89-15.23] ^M
Trayectoria P/E			
Trayectoria 1	1	1	1
Trayectoria 2	9.99 [1.96-66.03]**	10.83 [1.85-85.32]**	7.75 [0.93-93.20] ^M
Trayectoria 3	4.09 [0.96-21.84] ^M	4.26 [0.90-25.80] ^M	3.05 [0.57-20.39]

Fuente: Elaboración propia
OR: Odds ratio
IC: Intervalo de confianza
RCEU: Restricción del crecimiento extrauterino
P/E: Peso para la edad
** Valor p<0.01 | *Valor p<0.05 | ^M Valor p ≤ 0.07
Trayectoria 1: Sin falla del crecimiento | Trayectoria 2: Con falla del crecimiento | Trayectoria 3: Compensatoria del crecimiento
Modelo 1: Análisis crudo
Modelo 2: Ajustado a sexo y puntaje APGAR a los 5 minutos
Modelo 3: Ajustado a sexo, puntaje APGAR a los 5 minutos, ocupación materna y tipo de lactancia

En la tabla 7 se muestran las asociaciones entre las variables de crecimiento y las tendencias de desarrollo infantil, observando que la RCIU evaluada por los indicadores de peso y razón peso-longitud para la edad gestacional aumentaron las posibilidades de presentar tendencias adversas del desarrollo infantil durante el seguimiento. Así mismo, la falla del crecimiento (trayectoria 2) en el indicador peso para la edad presentó mayores momios de tendencias adversas del desarrollo infantil.

Tabla 7. Asociación entre alteraciones del crecimiento y trayectorias adversas del desarrollo infantil a los 20-27 meses de edad.

Indicador antropométrico	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	OR crudo [IC95%]	OR ajustado [IC95%]	OR Ajustado [IC95%]
Peso para la EG			
Sin RCIU	1	1	1
Con RCIU	18.75 [3.99-139.6]**	19.28 [3.82-155.3]**	21.16 [3.94-184.7]**
Peso/Longitud para la EG			
Sin RCIU	1	1	1
Con RCIU	11.00 [2.87-50.62]**	13.75 [3.11-82.82]**	19.78 [3.79-162.8]**
L/E (20-27 meses)			
Sin RCEU	1	1	1
Con RCEU	3.57 [1.04-12.97]*	3.05 [0.96-13.79] ^M	3.71 [0.98-15.20] ^M
Trayectoria P/E			
Trayectoria 1	1	1	1
Trayectoria 2	4.9 [1.04-26.78]*	4.48 [0.88-26.53] ^M	9.62 [1.34-99.36]*
Trayectoria 3	1.88 [0.46-8.64]	1.70 [0.39-8.22]	2.09 [0.42-11.86]

Fuente: Elaboración propia
OR: Odds ratio
IC: Intervalo de confianza
RCEU: Restricción del crecimiento extrauterino
P/E: Peso para la edad | L/E: Longitud para la edad
** Valor p<0.01 | *Valor p<0.05 | ^M Valor p ≤ 0.07
Trayectoria 1: Sin falla del crecimiento | Trayectoria 2: Con falla del crecimiento | Trayectoria 3: Compensatoria del crecimiento
Modelo 1: Análisis crudo
Modelo 2: Ajustado a sexo y puntaje APGAR a los 5 minutos
Modelo 3: Ajustado a sexo, puntaje APGAR a los 5 minutos, ocupación materna y tipo de lactancia

Discusión

En el presente estudio se observó que en el grupo de niños con EHI moderada-grave incluidos, el bajo peso para la edad gestacional fue una alteración de crecimiento frecuente, donde el porcentaje de recién nacidos afectados fue mayor al 7.4% reportado por López-Rodríguez et al. (2022) en población

mexicana, con una diferencia de 16.6 pp. Así mismo, al evaluar la restricción de crecimiento intrauterino a través de la relación índice ponderal-peso para la edad gestacional, se observó una mayor frecuencia al rango reportado de 10-22% en población latinoamericana (Vázquez-Rivero et al., 2022; Vázquez-Rodríguez & Barboza-Alatorre, 2018; Verdugo-Muñoz et al., 2015).

Respecto al crecimiento extrauterino, durante el seguimiento se pudo observar que en el rango de edad de 1-6 meses se presentó un mayor número de casos con restricción en el crecimiento en los indicadores de peso y longitud para la edad, los cuales disminuyeron en los rangos de edad posterior. Otras investigaciones realizadas en recién nacidos de alto riesgo biológico han mostrado un patrón de crecimiento similar, en el que condiciones ambientales extrauterinas desfavorables tales como las presentadas en la UCIN pueden conllevar al desarrollo de alteraciones del crecimiento durante los primeros meses de vida, consecuencia de un requerimiento energético mayor (Avila-Alvarez, 2018; Barrientos et al., 2022; Cannizzaro & Paladino, 2011).

La variabilidad mostrada en la frecuencia de RCIU y RCEU por cada uno de los indicadores antropométricos utilizados, se encuentra determinada por el tipo de alteración del crecimiento que evalúan, puesto que la disminución de peso en relación a la longitud o emaciación refleja principalmente procesos de desnutrición aguda, mientras que la disminución de la velocidad de crecimiento en longitud es considerada un indicador de desnutrición crónica (Álvarez-Ortega, 2019; Martínez et al., 2019). En cambio, un bajo peso para la edad (insuficiencia ponderal) es indicador de desnutrición global, en el cual se pueden presentar casos de emaciación, baja longitud o una combinación de estas alteraciones (World Health Organization, 2024).

Con relación al desarrollo infantil, la presencia de retrasos fue semejante a lo expuesto en otros estudios realizados en niños con esta condición, resultó un problema frecuente durante todo el seguimiento, donde los efectos negativos que implica la EHI fueron más evidentes en el rango de 1-6 meses de edad (Flores-Compadre et al., 2013; Hernández-

Velázquez et al., 2014; Pappas et al., 2015; Pelayo-González et al., 2014).

Al analizar la asociación entre las variables de crecimiento y desarrollo infantil, se observó que la restricción del crecimiento intrauterino evaluado a través del indicador razón peso-longitud para la edad gestacional aumentó significativamente la probabilidad de presentar tendencias adversas del desarrollo y retraso moderado-grave a los 20-27 meses de edad en los diferentes modelos ajustados por variables de confusión.

Estos resultados son concordantes con lo reportado por la literatura en el que la presencia de RCIU, puede tener consecuencias negativas sobre las diferentes áreas del desarrollo integral, asociándose a una mayor frecuencia de alteraciones cognitivas, motoras y del comportamiento, las cuales pueden ser observadas desde los primeros meses de vida (Álvarez-Gómez, 2005; Díez López et al., 2012; Sepúlveda et al., 2000).

De igual forma, la restricción del crecimiento evaluada por el indicador peso para la edad gestacional, se asoció con tendencias adversas del desarrollo, de forma similar a lo reportado por otros estudios en el que los niños con un bajo peso al nacer presentan un desarrollo menor a corto y largo plazo, en comparación con aquellos con un peso adecuado para la edad gestacional (Arcangeli et al., 2012; García-Ventura et al., 2022; Parra-Saavedra et al., 2014).

Respecto al periodo extrauterino, tanto la restricción del crecimiento como la falla del crecimiento (trayectoria 2) evaluada a través del indicador antropométrico de peso para la edad gestacional, mostró asociaciones con el desarrollo, aumentado los momios de tendencias adversas del desarrollo y retrasos moderados-severos a la edad de 20-27 meses. Estos efectos negativos del crecimiento subóptimo sobre el desarrollo han sido reportados en el área pediátrica, (Barreto-Bedolla & Quino-Ávila, 2014; Ortíz-Andrellucchi et al., 2006).

De tal forma, la valoración y seguimiento del crecimiento durante la etapa prenatal y posnatal temprana resulta de importancia en el área de la salud materno-infantil, pues el diagnóstico e intervención temprana de las alteraciones del crecimiento, podrían

representar beneficios en el área del desarrollo infantil, permitiendo el alcance pleno del potencial de crecimiento y desarrollo individual.

Es importante señalar que los infantes que conformaron los casos de estudio, participaron en un programa de intervención del desarrollo infantil, lo que pudo influir sobre los cambios observados en la clasificación del desarrollo en cada uno de los rangos de edad analizados, así como en que la mayor parte de los casos se registró una tendencia de desarrollo favorable de aumento del CGD.

Limitaciones del estudio.

Respecto a las limitaciones del estudio se mencionan las atribuibles a los diseños retrospectivos y reducido tamaño muestral, por lo cual los datos obtenidos pueden no ser representativos en muestras diferentes. Sin embargo, estos resultados permiten señalar la importancia de generar líneas de investigación sobre la evaluación del crecimiento y desarrollo en el seguimiento de infantes con diagnóstico de alto riesgo neurológico, en virtud de la escasa información reportada en México.

Conclusiones

Las alteraciones del crecimiento y desarrollo conforman un problema frecuente en niños con antecedentes de EHI moderada a grave, por tanto, la vigilancia y seguimiento de estos procesos representa un área de oportunidad para la promoción del alcance pleno de su potencial.

La RCIU evaluada a través de los indicadores razón peso-longitud y peso para la edad gestacional, aumentaron la probabilidad de presentar trayectorias adversas de desarrollo infantil. Respecto al crecimiento extrauterino, la restricción y falla del crecimiento en peso para la edad mostró asociación con las tendencias adversas del desarrollo y retraso moderado-severo a la edad de 20-27 meses.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés que afecten la redacción y contenido del presente artículo.

Agradecimientos

Se agradece al Dr. Rolando Rivera, jefe del Centro de Investigación del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría por brindar las facilidades para

la recolección de la información de los expedientes clínicos, así como por su apoyo para la mejora del documento final.

Bibliografía

- Álvarez-Gómez, M. J. (2005). *Seguimiento psicoevolutivo del niño con RCIU* (pp. 25-35). Exlibris Ediciones. www.aepap.org/sites/default/files/psicoevolutivo_rciu.pdf
- Alvarez-Ortega, L. (2019). Desnutrición infantil, una mirada desde diversos factores. *Investigación Valdiviana*, 13(1), 15-26. <https://doi.org/10.33554/riv.13.1.168>
- Alzamora, I., Oscorima, J., Advíncula, C., Castro, G., & Ramos, E. (2010). Manejo nutricional en un paciente con encefalopatía hipóxica isquémica, síndrome obstructivo bronquial y retardo en el crecimiento. *Revista especializada de Nutrición*, 4(13), 654-666.
- Andrade, E. (2023). Encefalopatía hipoxica isquemica neonatal avances y nuevos tratamientos basados en las bases patofisiologicas de la injuria. *Medicina*, 83(4), 25-30. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1521198?src=similardocs>
- Arcangeli, T., Thilaganathan, B., Hooper, R., Khan, K., & Bhide, A. (2012). Neurodevelopmental delay in small babies at term: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 40(3), 267-675. <https://doi.org/10.1002/uog.11112>
- Arnaez, J., Herranz-Rubia, N., García-Alix, A., Diez-Delgado, J., Benavente-Fernández, I., Tofé, I., Jerez, A., & Hurtado, J. (2020). Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España. *Anales de Pediatría*, 92(5), 286-296. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.013>
- Avila-Alvarez, A. (2018). Restricción del crecimiento extrauterino en recién nacidos de menos de 1.500 gramos de peso al nacer. *Anales de Pediatría*, 89(6), 325-332. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.02.004>
- Barreto-Bedolla, P., & Quino-Ávila, A. (2014). Efectos de la desnutrición infantil sobre el desarrollo psicomotor. *Revista Criterios*, 21(1), 225-244. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8736317>
- Barrientos, J., Gómez, M., Pérez, A., Parada, J., Zapata, L., & Vallamil, L. (2022). Eventos adversos de la hipotermia terapéutica en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica en una unidad de cuidado intensivo neonatal. *Pediatrics*, 55(3), 111-119. <https://doi.org/10.14295/rp.v55i3.234>
- Brossard-Racine, M., Rampakakis, E., Tardif, C. L., Gilbert, G., White, A., Luu, T. M., Gallagher, A., Pinchefskey, E., Montreuil, T., Simard, M.-N., & Wintermark, P. (2023). Long-term consequences of neonatal encephalopathy in the hypothermia era: Protocol for a follow-up cohort study at 9 years of age. *BMJ Open*, 13, e073063. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073063>
- Caiza Sánchez, M. a E., Díaz Rosselló, J. L., & Simini, F. (2003). Índice ponderal para calificar a una población de recién nacidos a término. *Anales de Pediatría*, 59(1), Article 1. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(03\)78147-8](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(03)78147-8)
- Cannizzaro, C., & Paladino, M. (2011). Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. *Revista Anestesia Analgesia y Reanimación*, 24(2), 59-74. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_artext&pid=S1688-12732011000200004
- Chalak, L. F., Pappas, A., Tan, S., Das, A., Sánchez, P. J., Laptook, A. R., Van Meurs, K. P., Shankaran, S., Bell, E. F., Davis, A. S., Heyne, R. J., Pedroza, C., Poindexter, B. B., Schibler, K., Tyson, J. E., Ball, M. B., Bara, R., Grisby, C., Sokol, G. M., ... Network, H. D. N. R. (2021). Association Between Increased Seizures During Rewarming After Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy and Abnormal Neurodevelopmental Outcomes at 2-Year Follow-up: A Nested Multisite Cohort Study. *JAMA Neurology*, 78(12), 1484-1493. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3723>
- Díez López, I., de Arriba Muñoz, A., Bosch Muñoz, J., Cabanas Rodríguez, P., Gallego Gómez, E., Martínez-Aedo Ollero, M. J., Rial Rodríguez, J. M., Rodríguez Dehlia, A. C., Cañete Estrada, R., & Ibáñez Toda, L. (2012). Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *Anales de Pediatría*, 76(2), 104.e1-104.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.08.003>
- Dwivedi, D., Singh, S., Singh, J., Bajaj, N., & Singh, H. (2018). Neurodevelopmental Status of Children aged 6-30 months with Severe Acute Malnutrition. *Indian Pediatrics*, 55(2), 131-133. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1245-0>
- Dzikienė, R., Lukoševičius, S., Laurynaitienė, J., Marmienė, V., Nedzelskienė, I., Tamelienė, R., Rimdeikienė, I., & Kudrevičienė, A. (2021). Long-Term Outcomes of Perinatal Hypoxia and Asphyxia at

- an Early School Age. *Medicina (Kaunas)*, 57(9), 988. <https://doi.org/10.3390/medicina57090988>
- Edwards, D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: Synthesis and meta-analysis of trial data. *BJM*, 340, c363. <https://doi.org/10.1136/bmj.c363>
- Estiphan, T., Sturza, J., Shellhaas, R. A., & Carlson, M. D. (2023). A novel clinical risk scoring system for neurodevelopmental outcomes among survivors of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Pediatrics & Neonatology*. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.07.006>
- Fasce, J., Novoa, J. M., Toso, P., & Gacía-Alix, A. (2021). Estado actual de la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica. *Andes Pediátrica*, 92(6), 831-837. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i6.4024>
- Flores-Compadre, J., Cruz, F., Orozco, G., & Vélez, A. (2013). Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 8(1), 26-31. <https://doi.org/10.5839/rcnp.2013.0801.05>
- Fontaine, F., Turjeman, S., Callens, K., & Koren, O. (2023). The intersection of undernutrition, microbiome, and child development in the first years of life. *Nature Communications*, 14(1), 3554. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39285-9>
- García-Ventura, M., de Arriba-Muñoz, A., Puga-González, B., Abenia-Usón, P., Sánchez-Malo, J., & Labarta-Aizpún, J. (2022). Influencia de factores perinatales en el desarrollo neurocognitivo de niños nacidos pequeños para la edad gestacional durante los primeros 2 años de vida. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 4(69), 271-278. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.04.005>
- Garfinkle, J., Sant'Anna, G. M., Wintermark, P., Ali, N., Morneault, L., Koclas, L., & Shevell, M. I. (2013). Cooling in the real world: Therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(5), 492-497. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.03.006>
- Georgieff, M. K., Ramel, S. E., & Cusick, S. E. (2018). Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatrica*, 107(8), 1310-1321. <https://doi.org/10.1111/apa.14287>
- Gesell, A., & Amatruda, C. (1987). *Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño*. Paídos.
- Groenendaal, F., Casaer, A., Dijkman, K., Gavilanes, A., de Haan, T., ter Horst, H., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M., van Straaten, H., Steiner, K., Swarte, R., Zecic, A., & Zonnenberg, I. (2013). Introduction of Hypothermia for Neonates with Perinatal Asphyxia in the Netherlands and Flanders. *Neonatology*, 104(1), 15-21. <https://doi.org/10.1159/000348823>
- Hernández-Velázquez, N., Landrove-Borjas, I., & Andrés-Matos, A. (2014). Desarrollo psicomotor al año de edad en niños con antecedentes de asfisia al nacer. *Correo Científico Médico de Holguín*, 18(3), 469-478. <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1659>
- Hortigüela, M., Marínez-Biarge, M., Conejo, D., Vega-del-Val, C., & Arnaez, J. (2024). Desarrollo motor, cognitivo y conductual tras encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Anales de Pediatría*, 100(2), 104-114. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.12.004>
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). (2017). *Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- Jayakumar, S., Burton, V. J., Perin, J., Asafu-Adjaye, D., Cristofalo, E., Northington, F., Chavez-Valdez, R., Leppert, M., Allen, M., & Gerner, G. (2024). Factors affecting early childhood growth in hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of Perinatology*, 44(4), 532-538. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-01890-x>
- Jensen, P., Gulati, I., Shubert, T., Sitaram, S., Sivalingam, M., Hasenstab, K., El-Mahdy, M., & Jadcherla, S. (2017). Pharyngeal stimulus-induced reflexes are impaired in infants with perinatal asphyxia: Does maturation modify? *Neurogastroenterology & Motility*, 29(7). <https://doi.org/10.1111/nmo.13039>
- Juul, S. E., Voldal, E., Comstock, B. A., Massaro, A. N., Bammler, T. K., Mayock, D. E., Heagerty, P. J., Wu, Y. W., Numis, A. L., & consortium, H. (2023). Association of High-Dose Erythropoietin With Circulating Biomarkers and Neurodevelopmental Outcomes Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Secondary Analysis of the HEAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 6(7), e2322131-e2322131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.22131>

- Korf, J. M., McCullough, L. D., & Caretti, V. (2023). A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Translational Pediatrics, 12*(8), 1552-1571. <https://doi.org/10.21037/tp-23-253>
- Lemyre, B., & Chau, V. (2018). Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health, 23*(4), 285-291. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy028>
- López-Rodríguez, G., Galván-García, M., & Galván-Valencia, O. (2022). Prevalencias de estado de nutrición en recién nacidos mexicanos por peso y longitud al nacimiento: Un análisis de los certificados de nacimiento del Sinac. *Salud Pública de México, 64*(3), 259-266. <https://doi.org/10.21149/13232>
- Martínez, J. I., Román, E. M., Alfaro, E. L., Grandi, C., & Dipierri, J. E. (2019). Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard. *Jornal de Pediatria, 95*(3). <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.03.007>
- Martínez-Biarge, M., Blanco, D., García-Alix, A., Salas, S., Valverde, E., Tenorio, V., Izquierdo, I., Arnáez, J., Lubian, S., Boix, H., Arca, G., & Cabañas, F. (2014). Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipoxico-isquémica. *Anales de Pediatría, 81*(1), 52.e1-52.e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.015>
- Martínez-Biarge, M., Diez-Sebastian, J., Wusthoff, C., Lawrence, S., Aloysius, A., Rutherford, M., & Cowan, F. (2012). Feeding and communication impairments in infants with central grey matter lesions following perinatal hypoxiceischaemic injury. *European Journal of Paediatric Neurology, 16*(6), 688-696. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.001>
- Martínez-Hernández, A., Barrón-San Pedro, R., Garza-Morales, S., De la Cruz-Real, A., Redón-Macías, M. E., Hidalgo-Vázquez, M., Plascencia-Pimentel, K., Iglesias-Leboreiro, J., & Bernárdez-Zapata, I. (2020). Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Revista Mexicana de Pediatría, 87*(5), 176-182. <https://doi.org/10.35366/97171>
- Mathew, J. L., Kaur, N., & Dsouza, J. M. (2022). Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health, 12*, 040030. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.040030>
- Matonti, L., Blasetti, A., & Chiarelli, F. (2020). Nutrition and growth in children. *Minerva pediatrica, 72*(6), 462-471. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05981-2>
- Medina-Alva, M. del P., Caro-Kahn, I., Muñoz-Huerta, P., Leyva-Sánchez, J., Moreno-Calixto, J., & Vega-Sánchez, S. (2015). *Neurodesarrollo infantil: Características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. 32*(3), 565-573.
- Nassef, S. K., Blennow, M., & Jirwe, M. (2013). Experiences of Parents Whose Newborns Undergo Hypothermia Treatment Following Perinatal Asphyxia. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing, 42*(1), 38-47. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2012.01429.x>
- Ortiz-Andrellucchi, A., Peña-Quintana, L., Albino-Bañacar, A., Mönckeberg-Barros, F., & Serra-Majem, L. (2006). Desnutrición infantil, salud y pobreza: Intervención desde un programa integral. *Nutrición Hospitalaria, 21*(4), 533-541. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000700011
- Packer, C. H., Hersh, A. R., Sargent, J. A., & Caughey, A. B. (2022). Therapeutic hypothermia in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: A cost-effectiveness analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 35*(5), 890-897. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1733519>
- Pappas, A., Shankaran, S., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Yolton, K., Das, A., Bara, R., Hammond, J., & Higgins, R. D. (2015). Cognitive Outcomes After Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics, 135*(3), e624-e634. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1566>
- Park, J., Park, S. H., Kim, C., Yoon, S. J., Lim, J. H., Han, J. H., Shin, J. E., Eun, H. S., Park, M. S., & Lee, S. M. (2023). Growth and developmental outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Scientific Reports, 13*(1), 23100. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50187-0>
- Parra-Saavedra, M., Crovetto, F., Triunfo, S., Savchev, S., Peguero, A., Nadal, A., Parra, G., Gratacos, E., & Figueras, F. (2014). Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta, 35*(4), 269-274. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.010>
- Pelayo-González, H., Solovieva, Y., Quintanar-Rojas, L., & Reyes-Meza, V. (2014). Efectos de la estimulación

- del neurodesarrollo en niños con antecedentes de encefalopatía hipóxico isquémica. *Pensamiento Psicológico*, 12(1), 11-21.
<https://doi.org/10.11144/Javerianacali.PPSI12-1.eenn>
- Pinto, C. R., Duarte, J. V., Dinis, A., Duarte, I. C., Castelhana, J., Pinto, J., Oliveira, G., & Castelo-Branco, M. (2023). Functional neuroimaging of responses to multiple sensory stimulations in newborns with perinatal asphyxia. *Translational Pediatrics*, 12(9), 1646-1658. <https://doi.org/10.21037/tp-23-135>
- Prado, E. L., & Dewey, K. G. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*, 72(4), 267-284. <https://doi.org/10.1111/nure.12102>
- Ritovska, S., Stomnaroska, O., & Danilovski, D. (2022). Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 23(1), 77-84.
<https://doi.org/10.2478/prilozi-2022-0013>
- Sarnat, H. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*, 33(10), 696-705.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012>
- Sepúlveda, E., Crispi, F., Pons, A., & Gratacos, E. (2000). Restricción de crecimiento intrauterino. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 11(4), 958-963.
[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70644-3](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70644-3)
- Simbruner, G., Mittal, R., Rohlmann, F., Mueche, R., & neo.nEURO.network Trial Participants. (2010). Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 126(4), e771-e778.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-2441>
- Sutin, J., Vyas, R., Feldman, H. A., Ferradal, S., Hsiao, C.-H., Zampolli, L., Pierce, L. J., Nelson, C. A., Morton, S. U., Hay, S., El-Dib, M., Soul, J. S., Lin, P.-Y., & Grant, P. E. (2023). Association of cerebral metabolic rate following therapeutic hypothermia with 18-month neurodevelopmental outcomes after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *eBioMedicine*, 94.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104673>
- Sweetman, D. U., Strickland, T., Isweisi, E., Kelly, L., Slevin, M. T., Donoghue, V., Meehan, J., Boylan, G., Murphy, J. F. A., El-Khuffash, A., & Molloy, E. J. (2022). Multi-organ dysfunction scoring in neonatal encephalopathy (MODE Score) and neurodevelopmental outcomes. *Acta Paediatrica*, 111(1), 93-98. <https://doi.org/10.1111/apa.16111>
- Valladares-López, V., & Méndez-Pilco, K. (2018). La asfíxia perinatal, factor influyente en las alteraciones del desarrollo motor grueso. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 38(2), 34-36.
http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/15172
- Variante, G. F. T., Dahlen, A., Pietrobon, R. F. R., Rodrigues, D. P., Magalhães, M., Mimica, M. J., Llaguno, N. S., Leandro, D. M. K., Giroto, P. N., Sampaio, L. B., & Van Meurs, K. P. (2023). Remote Monitoring for Seizures During Therapeutic Hypothermia in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA Network Open*, 6(11), e2343429-e2343429.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43429>
- Vázquez-Rivero, D., Saraza-Muñoz, N., Guerra-González, E., Vila-Bormey, M., Borrego-Gutiérrez, D., & Silverio-Ruiz, L. (2022). La salud gestacional y su relación con la restricción del crecimiento intrauterino. *Medicentro Electrónica*, 26(2).
<https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3488/2885>
- Vázquez-Rodríguez, J. G., & Barboza-Alatorre, D. Y. (2018). Resultados maternos y perinatales del tratamiento expectante de la preeclampsia severa. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(4), 379-386.
<https://www.redalyc.org/comocitar.oi?id=457758020011>
- Vega-Del-Val, C., Arnaez, J., Caserío, S., Gutiérrez, E. P., Benito, M., Castañón, L., García-Alix, A., & Group, on behalf of the I.-H. S. (2021). Temporal Trends in the Severity and Mortality of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Hypothermia. *Neonatology*, 118(6), 685-692.
<https://doi.org/10.1159/000518654>
- Verdugo-Muñoz, L. M., Alvarado-Llano, J. J., Bastidas-Sánchez, B. E., & Ortiz-Martínez, R. A. (2015). Prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino en el Hospital Universitario San José, Popayán (Colombia). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 66(1), 61-66.
<https://doi.org/10.18597/rcog.7>
- Villar, J., Ismail, L., Victoria, C., Ohuma, E., Bertino, E., Altman, D., Lambert, A., Papageorghiou, A., & Carvalho, M. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*, 384, 857-868.

<https://intergrowth21.tghn.org/articles/international-standards-newborn-weight-length-and-head-circumference-gestational-age-and-sex-newborn-cross-sectional-study-inte/>

Villar, J., Puglia, F., Fenton, T., Cheikh, L., Staines, E., Giuliani, F., Ohuma, E., Sullivan, P., & Barros, F. (2017). Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: The newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatric Research*, 82, 305-316.
<https://doi.org/10.1038/pr.2017.52>

Walas, W., Wilińska, M., Bekiesińska-Figatowska, M., Halaba, Z., & Smigiel, R. (2020). Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 29(8), 1011-1016.
<https://doi.org/10.17219/acem/124437>

Wang, Q., Hongyan, L., Lu, L., Ren, P., & Li, L. (2019). Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(21), 3685-3692.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1468881>

World Health Organization (Ed.). (2006). *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development* (1.^a ed.).
<https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>

World Health Organization. (2007). *WHO child growth standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development* (1.^a ed.).
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241547185>

World Health Organization. (2024). *Malnutrición*.
<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/malnutrition>

Zhou, W., Cheng, G., Shao, X., Liu, X., Shan, R., Zhuang, D., Zhou, C., Du, L., Cao, Y., Yang, Q., & Wang, L. (2010). Selective Head Cooling with Mild Systemic Hypothermia after Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Multicenter Randomized Controlled Trial in China. *The Journal of Pediatrics*, 157(3), 367-372.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.030>

Zubcevic, S., Heljic, S., Catibusic, F., Uzicanin, S., Sadikovic, M., & Krdzalic, B. (2015). Neurodevelopmental Follow Up After Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxia. *Medical Archives*, 69(6), 362-366.
<https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.362-366>