

# ASCON

Asociación Colombiana de Neonatología

## CONSENSO DE EXPERTOS

DIAGNÓSTICO, MANEJO, MONITOREO Y SEGUIMIENTO DEL  
RECIÉN NACIDO CON ASFIXIA PERINATAL, ENCEFALOPATÍA  
HIPÓXICO ISQUÉMICA (EHI), E HIPOTERMIA TERAPEUTICA (HT).

---

Edición 1. 10 de Febrero de 2021

### AUTORES

Piñeros Juan Gabriel<sup>1</sup>, Troncoso Gloria<sup>2</sup>, Serrano Carolina<sup>3</sup>, Espinosa Eugenia<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Pediatra Neonatólogo. Jefe Departamento Pediatría Fundación Santa Fé de Bogotá. Director Postgrado de Pediatría Universidad de los Andes, Bogotá.

<sup>2</sup>Pediatra Neonatóloga. Jefe Sección de Neonatología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá. Directora Fellow Neonatología Universidad del Rosario, Bogotá.

<sup>3</sup>Neuróloga Infantil y Neonatal. Docente Universidad de Antioquia y Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

<sup>4</sup>Neuróloga Infantil. Jefe Sección de Neurología Infantil, Hospital Militar Central. Coordinador académico Postgrado de Neurología Pediátrica Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

## 1.0 INTRODUCCIÓN.

La mejor definición de la asfixia perinatal es Bioquímica: Intercambio gaseoso alterado debido a la interrupción del flujo sanguíneo placentario, representada por un PH en la primera hora de vida en arteria umbilical menor a 7,15 referido como acidemia fetal severa, con tal grado de acidosis que se aumentan los riesgos potenciales de secuelas neurológicas adversas (1,2). En su definición clínica, se define como la falla en iniciar o sostener la respiración espontánea al nacer, con hipoxemia e hipercapnia progresivas que llevan a acidosis.

La incidencia de la asfixia perinatal en general es de 45-50 por cada 1000 nacidos vivos (1,2). La asfixia severa ocurre en 5-7 de cada 1000 nacimientos. Por otra parte, la incidencia de la encefalopatía Hipóxico isquémica (EHI) es de 1,0-1,5 por 1000 nacidos vivos (1,2). El tratamiento con Hipotermia se requiere según reportes recientes (1) en el 0,6-0,8 por cada 1000 nacidos vivos. Entre el 15 al 20% de los recién nacidos afectados mueren en el periodo neonatal, lo que corresponde a cerca de un millón de muertes neonatales anuales, y un 25% adicional presentarán discapacidad en la infancia por secuelas relacionadas (4,5).

Hasta hace unos años, se trataba de una enfermedad huérfana, que no tenía tratamiento efectivo para mejorar el pronóstico neurológico.

Por la evidencia científica disponible, la hipotermia terapéutica (HT) es estándar de manejo para neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica moderada a severa que cumplan los criterios de inclusión. Los efectos de la neuro protección de la HT son evidentes hasta la infancia. Según la revisión de Cochrane, la HT disminuye la muerte o discapacidad a los 18 meses de edad luego de EHI moderada a severa en el 25% (RR 0,75 95% CI 0,68 a 0,83), con un Numero Necesario a Tratar (NNT) de 7 (6).

Por estos motivos iniciar la HT en Neonatos con EHI moderada a severa se ha convertido en una emergencia terapéutica tiempo dependiente.

### 1.1 GENERALIDADES DE LA ASFIXIA PERINATAL.

Durante el parto, la interrupción del flujo sanguíneo placentario lleva a la asfixia al nacer. Dos elementos son críticos: la duración y la severidad de la interrupción. La disminución en el flujo sanguíneo placentario puede ser secundaria a condiciones maternas como hipertensión o preeclampsia con alteración de la vasculatura placentaria, hipotensión materna asociada a la anestesia peridural, abrupcio de placenta o placenta previa, hemorragia Feto materna, corioamnionitis y funisitis con compromiso del flujo placentario, compresión del cordón umbilical extrínseca o por circular al cuello o cuerpo, prolapso del cordón, o taquisistolia (En relación con inducción del parto o refuerzo con oxitocina).

En el 15-35% de los casos de Encefalopatía Hipóxico Isquémica asociados a Asfixia Perinatal, se encuentra un evento precipitante identificable, mientras que en casi el 50 % de los casos no se identifica (4). En la mayoría de los casos de asfixia perinatal, se identifica al menos 1 factor de riesgo, aun cuando no siempre se pueda establecer una relación causal. No se trata solo de la habilidad para

detectar el riesgo fetal durante el trabajo de parto, sino también de los recursos disponibles para responder a la emergencia, como la disponibilidad de las salas quirúrgicas, contar con equipo adecuado y completo para reanimación neonatal, y el personal de salud competente y capacitado inmediatamente disponible (obstetras presenciales disponibles para realizar una cesárea de emergencia, y pediatras y/o neonatólogos con entrenamiento completo en Reanimación Neonatal). En forma ideal, se debería contar con estos recursos en cada nacimiento, independiente del riesgo del embarazo. El parto de emergencia puede cambiar el pronóstico de los eventos precipitantes, con un procedimiento diagnóstico apropiado, y un manejo y organización en equipo entre Obstetricia y pediatría/neonatología.

### 1.1.1 CLASIFICACIÓN DEL EMBARAZO SEGÚN EL RIESGO <sup>(4)</sup>.

**CLASE 1.** Sin factores de riesgo.

**CLASE 2.** Riesgo ante parto: Nulípara o Primípara, Edad materna > 40 años, Obesidad materna, oligohidramnios o polihidramnios, retardo de crecimiento intrauterino, inducción del parto, otra enfermedad materna como hipertensión o preeclampsia, cesárea previa, estado trombofílico positivo.

**CLASE 3.** Riesgo intraparto: Evento perinatal agudo, líquido amniótico meconiado, fiebre materna, y taquisistolia (> o igual a 5 contracciones en 10 minutos), ruptura uterina, abrupción de placenta, desproporción cefalopélvica, distocia del hombro, compresión o prolapso del cordón.

**CLASE 4.** Riesgo ante parto e intraparto.

### 1.1.2 CATEGORIAS DE MONITOREO CARDIACO FETAL <sup>(4)</sup>.

**CATEGORIA I.** Frecuencia cardiaca fetal basal de 110-160. Variabilidad moderada, y ausencia de desaceleraciones tardías o variables. Normal.

**CATEGORIA II.** Trazados dudosos no clasificados en II o III.

**CATEGORIA III.** Variabilidad ausente. Desaceleraciones tardías recurrentes o variables recurrentes. Bradicardia o patrón sinusoidal.

## 1.2 DIAGNÓSTICO DE LA ASFIXIA PERINATAL <sup>(1)</sup>

El concepto moderno del diagnóstico de la asfixia perinatal es más complejo y objetivo respecto a la categorización original que era imprecisa y no definida, e incluye varios componentes: parámetros clínicos en asociación con parámetros metabólicos específicos. Es posible clasificar los parámetros relacionados con la ocurrencia de hipoxia perinatal en tres tipos de términos: Indicadores basados en procesos (mediciones de procesos obstétricos anormales), indicadores basados en signos clínicos (puntaje de Apgar bajo, acidosis fetal), e indicadores basados en desenlaces (morbilidad y mortalidad fetal y neonatal).

La asfixia severa generalmente se asocia a compromiso orgánico múltiple, lo cual incluye encefalopatía hipóxica.

Los componentes que se deben tener en cuenta son:

**-Historia clínica materna de evento perinatal agudo hipóxico precipitante y/o de factores de riesgo.**

El evento precipitante generalmente ocurre dentro de un periodo de 60 minutos respecto del nacimiento.

**-Monitoreo de la frecuencia cardiaca fetal alterado.**

Constituye el primer paso crítico para identificar a los fetos de alto riesgo, y su desempeño puede mejorarse sustancialmente al realizarse monitoreo CONTÍNUO de la frecuencia cardiaca fetal durante TODO el trabajo de parto hasta la extracción del bebé. El monitoreo continuo se asocia con aumento en 7 veces de la detección de la frecuencia cardiaca fetal anormal (ausente o disminuida  $< 120$ , taquicardia fetal  $> 160$ , o disminución en variabilidad), y con un intervalo de tiempo más corto entre la detección de la anomalía y el parto de emergencia por cesárea 6 veces menor (1). Más del 50% de los recién nacidos que murieron por asfixia perinatal, tuvieron monitoreos de Frecuencia cardiaca fetal INTERMITENTES normales. El monitoreo fetal CONTÍNUO, facilita la identificación de los infantes en riesgo, y la realización del parto de emergencia (1). Las decisiones de manejo en la prevención de la asfixia, no deben basarse exclusivamente en la interpretación del monitoreo fetal. Otros factores, incluyendo la historia materna y fetal, el estado y progreso del trabajo de parto, y la presencia de otros signos fetales de asfixia, deben tenerse en cuenta.

**-Gases del cordón arteriales y/o postnatales tempranos anormales.**

La medida más objetiva del grado de interrupción del flujo sanguíneo placentario al momento del nacimiento, es tener la habilidad de medir los gases sanguíneos arteriales del cordón luego del parto y/o postnatal inmediato, para proveer una medida exacta del estado ácido base, mediante el Ph o el déficit de base.

**Obtención de la muestra de gases arteriales del cordón umbilical.**

Luego del nacimiento se realiza un doble pinzamiento de cordón umbilical mediante un doble clampeo, utilizando 4 pinzas colocadas por pares en los extremos de un asa de cordón de 10-20 cm de la zona más proximal a la inserción del cordón en el recién nacido. El obstetra realiza el corte del cordón entre las dos pinzas proximales a la placenta, con lo cual el fragmento de cordón fetal contiene el asa de cordón con la muestra, y tres pinzas. El neonatólogo mediante un corte entre las dos pinzas proximales al recién nacido, aísla el fragmento de cordón para la punción. La toma de muestra debe ser dentro de los primeros 20 minutos de vida, mediante punción directa de una de las dos arterias umbilicales, utilizando una jeringa convencional de toma de gases arteriales. La muestra arterial es la más representativa del estado ácido-base fetal. Si esta no es posible se recogerá

una muestra de la vena umbilical, que nos informa sobre el estado ácido-base materno-fetal.

**- Apgar a los 5 minutos < o igual a 5.**

Este Apgar bajo generalmente se asocia a requerimiento de reanimación avanzada y/o ventilación mecánica. Algunas referencias incluyen el Apgar a los 10 minutos < o igual a 5, lo cual no consideramos apropiado. El Apgar a los 5 minutos es el de mayor utilidad en términos de predicción, pronóstico y exactitud diagnóstica (1).

**-Encefalopatía hipóxico isquémica de cualquier severidad según la Escala de Sarnat.**

Un neonato asfixiado, con EHI leve y/o transitoria, no cumpliría criterios para Hipotermia. Únicamente los pacientes con compromiso cerebral moderado a severo calificarían para enfriamiento según los criterios de inclusión.

**-Compromiso de algún otro órgano blanco.**

Síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal (SDRA) usualmente asociado con consumo secundario de surfactante, isquemia miocárdica, enterocolitis necrotizante, falla renal aguda, coagulopatía por coagulación intravascular diseminada o trombocitopenia severa, hepatitis aguda isquémica con elevación de transaminasas, y alteraciones en el hemograma con anemia y/o leucopenia o leucocitosis.

## 1.2.1 CLASIFICACIÓN DE LA ASFIXIA PERINATAL SEGÚN PARÁMETROS RECIENTES <sup>(1)</sup>

**- Asfixia perinatal severa.**

Deben estar presentes al menos 3 de los siguientes criterios:

-Apgar a los 5 minutos < o igual a 5.

-Ph < 7,0 en la primera hora de vida en muestra del cordón arterial o venosa o capilar. -Déficit de Base exceso < o igual a -16 mmol/L en la primera hora de vida.

-Encefalopatía moderada a severa, es decir Sarnat estadio II-III.

-Lactato > o igual a 12 mmol/L durante la primera hora de vida.

**- Asfixia perinatal moderada.**

Deben estar presentes al menos 2 de los siguientes criterios:

-Apgar a los 5 minutos < o igual a 7.

-Ph < 7,15 en la primera hora de vida en muestra de cordón arterial o venosa o capilar.

-Encefalopatía leve a moderada, es decir Sarnat estadio I-II.

**-Asfixia perinatal leve sin acidosis metabólica.**

Deben cumplirse los siguientes 2 criterios:

- Apgar a los 5 minutos < o igual a 7.
- Ph más bajo en la primera hora de vida > o igual a 7,15.

**-Acidosis metabólica sin alteración clínica o neurológica.**

- Acidosis moderada durante la primera hora de vida con Ph < 7,15 en gases de arteria o vena umbilical, o capilares.
- Apgar a los 5 minutos > 7.

**-Asfixia perinatal descartada.**

- Ph durante la primera hora de vida > o igual a 7,15.
- Apgar a los 5 minutos > 7

### 1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA HIPOTERMIA TERAPEÚTICA.

El momento y tiempo de la injuria es crucial. La hipotermia terapéutica es efectiva en los insultos perinatales agudos, más que en los insultos antenatales crónicos.

Son criterios de inclusión (1,3,5):

**Del paciente:**

- \*Recién nacido a término, o prematuro tardío > o igual a 36 semanas de edad gestacional.
- \*Edad postnatal < o igual a 6 horas de vida.

**Criterios clínicos: se debe cumplir con el criterio A, o el criterio B, más el criterio C.**

**CRITERIO A:** Gases arteriales del cordón umbilical con Ph < o igual a 7,0 o déficit base > o igual a -16.

**CRITERIO B:** Gases postnatales de primera hora de vida con Ph 7,01-7,15 o déficit base de -10 a -15,9 más historia de evento perinatal agudo más Apgar < o igual a 5 a los 5 minutos o, al menos 10 minutos de ventilación a presión positiva.

**CRITERIO C:** Se obtiene mediante un examen neurológico detallado del recién nacido.

Evidencia de encefalopatía moderada a severa demostrada por la presencia de episodio convulsivo clínico o eléctrico, en las primeras 6 horas de vida o, al menos 1 signo en 3 o más de las 6 categorías que definen el grado de Encefalopatía según la Tabla 1.

El examen neurológico consta de 2 fases: De observación y de manipulación activa. En la primera, se evalúa la actividad espontánea, la postura, la frecuencia cardiaca y la respiración. En la segunda, el neonato debe evaluarse en estado despierto, y aplicando estímulos para valorar la actividad de respuesta respecto al nivel de conciencia, tono, succión, reflejo de Moro, y reacción pupilar.

### Criterio por paraclínicos.

Cuando esté disponible, un electroencefalograma de amplitud integrada, de al menos 20 minutos de duración que documente un trazado anormal o actividad eléctrica anormal, podría ser de utilidad para determinar la elegibilidad.

Algunos casos pudieran ser difíciles de categorizar, y podrían requerir una discusión telefónica con el neonatólogo del centro de Hipotermia al que se va a remitir.

TABLA 1. CRITERIOS PARA DEFINIR GRADO DE ENCEFALOPATÍA <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup>.

(Sarnat Modificado).

Categoría	Leve	Moderada	Severa
<b>Nivel de Conciencia</b>	Normal	Letargo	Estupor/Coma
<b>Actividad Espontánea</b>	Normal o Disminuida +	Disminuida ++	Sin actividad
<b>Postura</b>	Normal o Leve Extensión	Flexión distal o extensión completa	Descerebración
<b>Tono</b>	Leve Hipotonía o Leve Hipertonía	Hipotonía ++ o Hipertonía++	Flacidez o rigidez
<b>Reflejos primitivos</b>			
<b>Succión</b>	Normal	Débil o mordida	Ausente
<b>Moro</b>	Normal	Incompleto	Ausente
<b>Sistema Autonómico</b>			
<b>Pupilas</b>	Normal	Contraídas	Dilatadas/No reactivas Asimétricas
<b>Frecuencia Cardíaca</b>	Normal	Bradicardia < 100	Variable
<b>Respiración</b>	Normal	Periódica	Apnea o Asistida

#### DEFINICIONES TABLA 1.

Letargo: Respuesta completa, pero retardada a estímulo externo.

Estupor: Respuesta tardía e incompleta a estímulo externo.

Coma: No despertable, no respuesta a estímulo externo.

Descerebración: Extensión de brazos y piernas, flexión de muñecas y manos apretadas.

Episodio clínico convulsivo: Puede ser sutil con desviación ocular, succión o movimientos labiales, o movimientos sincronizados de nadado o pedaleo. Pueden ser actividad tónica, clónica, y localizada o focal, multifocal o generalizada. Clonus: > 4-5 movimiento repetidos.

## 1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA HIPOTERMIA TERAPEÚTICA (2)

En general estos criterios deberían analizarse en detalle en el Centro de Hipotermia, luego de la remisión del paciente, e idealmente con participación de un equipo multidisciplinario compuesto por: Neonatología, neurología pediátrica, cuidado paliativo y algún miembro del comité de ética médica.

\*Neonatos moribundos y/o con evidencia de compromiso craneal severo al nacer o hemorragia intraparenquimatosa severa con muy mal pronóstico en Neurodesarrollo.

\*Anomalías congénitas o genéticas mayores no compatibles con la vida, o en quienes no se justifica instaurar tratamiento agresivo por su pobre pronóstico.

\*Retardo de crecimiento intrauterino severo con peso al nacer < 1800 gr.

\*Edad Postnatal mayor a 6 horas. Exclusión relativa, pues algunos estudios muestran que aun iniciando la hipotermia terapéutica pocas horas luego de este tiempo, podría haber algún beneficio en el neurodesarrollo. El momento de inicio del enfriamiento pasivo si cumple con todos los criterios, se podría tomar como el momento de inicio de la hipotermia terapéutica.

\*Prematuros < 36 semanas de edad gestacional. En general la hipotermia terapéutica está contraindicada en prematuros porque aumenta la mortalidad. Algunos estudios como excepción han incluido neonatos de 35 semanas de edad gestacional, con aparentes buenos resultados.

## 1.5 ENFRIAMIENTO PASIVO ANTES DE REMISION Y DURANTE EL TRANSPORTE (7,8)

La mayoría de los neonatos asfixiados nacen en unidades de centros donde no se cuenta con la posibilidad de realizar hipotermia terapéutica activa con el equipamiento y monitoreo apropiados. Por este motivo se debe realizar un traslado de urgencia a un centro equipado con un programa de hipotermia para iniciar la terapia completa a mayor brevedad.

Con el fin de no retardar el efecto neuro protector del enfriamiento, se recomienda iniciar esta intervención terapéutica en el hospital de referencia, antes del transporte, mediante el enfriamiento pasivo. Diferentes estudios se han referido a la eficacia y seguridad del enfriamiento pasivo durante el transporte de neonatos asfixiados (7,8). Por otra parte, algunos estudios han sugerido que entre más temprano se inicie el enfriamiento después del evento hipóxico, se obtendrán mejores resultados clínicos en el neurodesarrollo.



### **Protocolo de enfriamiento pasivo.**

- Candidatos a hipotermia, se deben evaluar en forma detallada en la unidad de cuidado intensivo neonatal, luego de haber completado el esquema de reanimación neonatal, y estabilizado los signos vitales, y confirmando que el candidato cumple con los criterios de inclusión establecidos previamente.
- Apagar incubadora de calor radiante o cualquier otra fuente de calor externa.
- Monitoreo de temperatura rectal con registro escrito cada 15 minutos, manteniendo la temperatura entre 33-35 grados centígrados.
- Transporte en incubadora cerrada apagada, pero con fuente de energía (batería) que permita utilizarla como fuente de calor en caso de ser necesario.
- Si la temperatura rectal es menor de 33 grados centígrados (enfriamiento excesivo), es necesario prender la incubadora de transporte hasta que la temperatura sea > de 33 grados.
- Si la temperatura rectal es mayor de 35,0 grados, es necesario aplicar enfriamiento activo (colocación de pilas refrigerantes alrededor del cuerpo sin contacto directo con la piel), hasta que la temperatura sea menor de 34 grados.
- Tener en cuenta la disponibilidad de equipo de transporte, y registrar el inicio del enfriamiento pasivo, para lograr el objetivo de llegar al centro de hipotermia antes de las 6 horas de vida postnatal.

Los estudios referidos (7,8), muestran que el 84% de los neonatos asfixiados se pudieron transportar dentro del rango de temperatura objetivo, sin necesidad de utilizar fuentes externas de calor para prevenir enfriamiento excesivo. Únicamente el 16% requirió de calor externo para prevenir enfriamiento excesivo. Ocasionalmente se presentan temperaturas mayores del objetivo, requiriéndose de enfriamiento a través de la colocación de pilas refrigerantes para cadena de frío, alrededor del cuerpo sin contacto directo. La frecuencia de complicaciones durante el transporte con hipotermia pasiva es baja (21%), pero también aumenta en la EHI severa (29%), respecto a EHI no severa (12%). La incidencia de sobre enfriamiento durante el enfriamiento pasivo puede variar entre el 11% al 34% según el estudio. Los infantes asfixiados pierden temperatura a una mayor velocidad respecto a los no asfixiados, porque no pueden producir una adecuada cantidad de calor para aumentar su temperatura, y además ocurre una caída activa en el mecanismo de termorregulación. La falla de la respuesta adaptativa térmica, el “enfriamiento natural”, se usa para lograr el enfriamiento pasivo antes de, y durante el periodo de transporte neonatal.

Los estudios muestran diferencias en la temperatura rectal al inicio, durante el transporte, y a la llegada a la UCIN centro de hipotermia, según la severidad de la EHI. Los pacientes con EHI severa tenían una temperatura rectal 0,7 grados más baja al inicio del transporte, y 0,7 grados más baja a la llegada al sitio de remisión, que los infantes con EHI menos severas. Neonatos con EHI severas, tienen entonces mayor riesgo de presentar temperaturas rectales menores a 33 grados en el momento de ser admitidos al centro de hipotermia, y por lo tanto requieren de monitoreo más estricto de la temperatura rectal.

El evento adverso más frecuentemente reportado fue hipotensión con requerimiento de aumento de soporte inotrópico, y con o sin expansión de fluidos. También se reportan

hipoglicemia con requerimiento de bolo de glucosa, sangrado del tubo orotraqueal con desaturación, y muy ocasionalmente arresto cardiorrespiratorio.

Existen factores que pueden limitar la ocurrencia de eventos adversos durante el transporte, como la preparación meticulosa del paciente, la revisión periódica y detallada de la temperatura rectal del paciente cada 15 minutos y de los equipos, el uso de protocolos, y el nivel óptimo de educación y experiencia del grupo de transporte.

En conclusión, el inicio del enfriamiento pasivo en el centro de referencia antes del transporte se constituye en un aspecto crítico para lograr más rápidamente la temperatura deseada para el tratamiento con hipotermia del neonato asfixiado. Entre más temprano se inicie el enfriamiento pasivo, más temprano se llega a la temperatura ideal para hipotermia terapéutica y mejores resultados clínicos.

Es muy importante que la historia clínica de remisión contenga toda la información completa, y relevante, de los acontecimientos relacionados con la ocurrencia de la asfixia perinatal, y de los criterios de inclusión para hipotermia. También debe incluir el reporte de colocación de vitamina K, vacuna de hepatitis B, profilaxis ocular, y de las maniobras y/o medicamentos utilizados en la reanimación neonatal. Durante el transporte, se debe llevar un registro exacto del aporte de líquidos, glucometrías, y signos vitales en general, con énfasis en los valores normales de la tensión arterial, y detallado de la temperatura rectal (cada 15 minutos).

## 2.0 PROTOCOLO DE MANEJO DE LA HIPOTERMIA TERAPEÚTICA (HT): DESDE EL ENFRIAMIENTO HASTA EL RECALENTAMIENTO.

La asfixia perinatal tiene un impacto a nivel multiorgánico de grado variable, el cual se agrega a la encefalopatía aguda. Un manejo estandarizado bajo protocolos unificados, de los pacientes bajo HT, mejora los resultados, tanto de sobrevida como de pronóstico neurológico. Esto incluye tanto un monitoreo general estricto, como el monitoreo neurológico específico de múltiples variables.

### 2.1 SISTEMAS DE ENFRIAMIENTO.

Se han utilizado dos métodos de enfriamiento: Enfriamiento cefálico selectivo, y enfriamiento corporal total. Los estudios clínicos han demostrado resultados similares, en desenlaces como mortalidad y déficit neurológico. Por otra parte, el método de enfriamiento cefálico selectivo es más costoso, requiere de mayor trabajo, es más difícil mantener la temperatura central, y además el acceso es limitado para la colocación de los electrodos del EEG.

El método de enfriamiento corporal total produce temperaturas objetivo más consistentes, y se recomienda en forma preferencial, porque es más fácil de preparar y usar, menos costoso, provee mejor acceso al monitoreo cerebral, y está más disponible (3).

### 2.2 MANEJO DEL NEONATO DURANTE LA HIPOTERMIA SERVO CONTROLADA.

#### **Medidas y recomendaciones generales.**

- Siempre se debe preparar el equipo con anticipación.
- Disponer de sensor de control de la temperatura esofágica, o rectal.
- Colocación de línea central, con un catéter arterial y/o venoso umbilical.
- Monitoreo de la temperatura en forma continua, mediante colocación de sensor térmico esofágico ubicado en el 1/3 inferior, o rectal a través de un sensor introducido 5-6 cm en el recto.
- Verificar regularmente la posición del sensor de la temperatura, en radiografía de tórax (esofágico), o de abdomen (rectal).
- Colocación adecuada de la manta térmica, para mayor exposición corporal.
- Monitoreo estricto respiratorio, hemodinámico y metabólico. Monitoreo neurológico múltiple, el cual se describirá en detalle en la sección 3 de este documento.
- Comunicar a la familia sobre el procedimiento y los posibles efectos secundarios, e idealmente llenar consentimiento informado escrito específico.

## 2.3 FASES DE LA HIPOTERMIA TERAPEÚTICA (HT).

### **Fase de inducción de la hipotermia (enfriamiento).**

El objetivo de esta fase es reducir la temperatura central a 33-34 grados C en 30-40 minutos, para luego mantener la temperatura objetivo.

El enfriamiento debe ser más lento y cuidadoso en los neonatos con necesidades de  $FiO_2 \geq 50\%$ , o si estas aumentan  $> 30\%$  sobre el valor inicial (por el riesgo que existe de hipertensión pulmonar neonatal).

La hipotermia terapéutica debe iniciarse en las primeras 6 horas de vida para que sea efectiva.

Es ideal realizar un ecocardiograma temprano, para evaluar el estado hemodinámico, e instaurar el manejo apropiado.

### **Fase de mantenimiento.**

El enfriamiento se debe mantener durante 72 horas a  $33,5 \pm 0,5$  grados C. Los estudios no han demostrado que la HT durante más de 72 horas, o a temperaturas inferiores a  $33^\circ\text{C}$  mejoren los desenlaces relevantes.

La inducción y el mantenimiento de la hipotermia, en el neonato con EHI, podrían producir estrés, disconfort, o dolor, lo que implica que en ciertas situaciones es necesario aliviarlo. Muchos protocolos internacionales incluyen el uso de la sedo analgesia (9).

La sedación con derivados opioides en neonatos con EHI moderada o grave, tratados con hipotermia, podrían disminuir el riesgo de muerte o discapacidad grave. Es posible que la sedación aumente el efecto neuro protector ejercido por la hipotermia. Sin embargo, su uso sistemático, no está recomendado, puesto que interfiere en la valoración clínica del grado de encefalopatía, disminuyendo el nivel de conciencia, y podría causar depresión respiratoria. Esto produciría un problema en pacientes no intubados, quienes podrían requerir asistencia ventilatoria. En estos últimos, una alternativa podría ser el uso de analgésicos intravenosos como el acetaminofén. Los fármacos sedantes deberían administrarse a dosis más bajas que las habituales (50%), por la disminución de su metabolismo hepático (10).

Durante la hipotermia, disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca (se disminuyen 14 latidos/minuto por cada grado C de descenso de temperatura entre  $37$  a  $33$  grados C). La reducción en el gasto cardíaco obedece a la disminución de las necesidades de oxígeno, por el descenso en el metabolismo energético durante la hipotermia. Usualmente se manejan frecuencias cardíacas entre 90 y 120 latidos por minuto. Si ocurre estrés térmico, la frecuencia cardíaca podría incrementarse hasta más de 120 latidos por minuto. En estos casos se debería iniciar morfina o fentanyl (11,12).

Luego de lograrse la temperatura objetivo, el esfuerzo se debe centrar en evitar lesiones cutáneas, y el desplazamiento del sensor de la temperatura central.

### **Fase de recalentamiento.**

El objetivo de esta fase es llevar al neonato a una temperatura de 36,5 grados C en forma progresiva. El recalentamiento debe producirse lentamente en 6 horas, a una velocidad de 0,5 grados C por hora. Es una etapa crítica, especialmente para los niños con EHI grave, en la que fácilmente puede producirse un desacoplamiento entre el aporte y el consumo de oxígeno cerebral. Con el aumento de temperatura, se incrementan el metabolismo energético cerebral, y el consumo de oxígeno y glucosa, con el riesgo de aparición de convulsiones. Estas convulsiones pueden ser subclínicas, por lo que se recomienda la monitorización cerebral continua.

Durante esta fase, la monitorización hemodinámica y respiratoria, así como el neuro monitoreo son esenciales. Una vez finalizado el recalentamiento, y alcanzados los 36,5 grados C de temperatura central, se puede retirar el sensor de temperatura y prender la incubadora.

## **2.4 COMPLICACIONES: PROTOCOLO DE SOPORTE MULTIORGÁNICO.**

La disfunción multiorgánica, asociada a la disfunción neurológica, contribuye a la morbimortalidad. El manejo integral multisistémico es vital para un buen desenlace. Optimizar el monitoreo, y el soporte durante la hipotermia, tienen un gran impacto en los resultados.

### **Afectación pulmonar.**

La necesidad de asistencia ventilatoria dependerá del estado clínico del recién nacido, y podrían requerirse ventilación mecánica invasiva, o asistencia no invasiva. Es fundamental un adecuado plan de soporte ventilatorio, que evite cambios metabólicos y vasculares, que pudieran afectar el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La hiperoxia puede incrementar el stress oxidativo y la producción de radicales libres, en especial en la fase de reperfusión, además de relacionarse a una mayor mortalidad y lesiones neurológicas. Para evitar la hiperoxia, es importante vigilar estrechamente la saturación de oxígeno y la PaO<sub>2</sub>, manteniendo las FiO<sub>2</sub> necesarias. Se recomienda que el rango de saturación ideal esté entre 90-92%, y la PaO<sub>2</sub> en gases entre 50 y 100mm de hg. Los niveles de CO<sub>2</sub> no deberían ser menores de 35 mm de hg, pues la hipocapnia en las primeras horas disminuiría el FSC, alterando el transporte de oxígeno, y llevando a una mayor mortalidad y alteraciones neurológicas. La hipercapnia mayor de 60 mm de Hg, aumentaría el FSC, con vasodilatación secundaria, predisponiendo a mayores complicaciones vasculares como infarto hemorrágico.

La ventilación, difusión, transporte de oxígeno y perfusión, se ven afectados en las diferentes fases, tanto de inducción como de recalentamiento durante la HT. Esto se refleja en alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q), disminución de la PaO<sub>2</sub>, disminución de la PCO<sub>2</sub>, o incremento del Ph. Por este motivo, un adecuado monitoreo ventilatorio es primordial en este tipo de pacientes. Mediante un control frecuente de gases sanguíneos, se debe mantener la PCO<sub>2</sub> en forma ideal entre 45 y 55 mm de hg, con un límite inferior de 35 mm de hg (13).

Se recomienda calentar y humidificar el aire inspirado a las temperaturas usuales de cualquier paciente ventilado (36 grados C). En caso de Hipertensión pulmonar, la utilización de óxido nítrico

inhalado, se realizará según el protocolo convencional. Su uso no es causal para suspender la hipotermia terapéutica.

No existen estudios para recomendar el uso rutinario de Milrinone y Sildenafil (14).

### **Afectación cardiovascular.**

La función del sistema cardiovascular es entregar el oxígeno y los nutrientes, de acuerdo con las demandas de los diferentes sistemas, bajo condiciones fisiológicas y

patológicas. Para valorar esta función, existen diferentes parámetros hemodinámicos, que nos orientan a definir el requerimiento específico de inotrópicos.

Durante la asfixia, ocurre disfunción secundaria a la hipoxia, isquemia, acidosis metabólica, y daño multiorgánico, que en conjunto afectan la contractibilidad, el gasto cardiaco, y la tensión arterial. Estos se pueden sumar a la presencia de hipertensión pulmonar persistente.

La hipotermia, enlentece el marcapasos auricular, la capacidad de conducción intracardiaca, y afecta el intervalo QT. El aumento del QTc produce bradicardia, vasoconstricción periférica, disminución del gasto cardiaco, y aumenta el riesgo de arritmias. Estas condiciones se deben tener en cuenta para el manejo hemodinámico (12).

Diferentes estudios demuestran la asociación entre hipotensión, y una mayor incidencia de lesión cerebral. Es conocido que la perfusión cerebral depende del gradiente de presión arterial, y del tono vascular cerebral, y que estos determinan el flujo sanguíneo cerebral (FSC). A su vez, este se encarga de mantener abastecido el cerebro de oxígeno y glucosa. Si optimizamos la perfusión cerebral tempranamente, disminuirémos la isquemia, y las alteraciones asociadas a la reperfusión. Un adecuado flujo sanguíneo cerebral, se mantiene con una presión arterial media en un rango de 45 a 55 mm de hg, y con un adecuado equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción cerebral. Por lo tanto, si hay hipotensión o vasodilatación cerebral, se disminuirá la presión de perfusión cerebral, y si hay hipertensión arterial o vasoconstricción, se aumentará la presión de perfusión cerebral, llevando a una inadecuada oxigenación.

La disfunción cardiovascular en la EHI, puede presentar diferentes rangos de severidad, dependiendo del grado de isquemia, de las alteraciones metabólicas, y de la falla multiorgánica. La contractibilidad miocárdica, el gasto cardiaco, y presión arterial pueden alterarse, exacerbándose por el grado de hipertensión pulmonar. Diferentes parámetros clínicos, bioquímicos, e imagenológicos, se utilizan para determinar la estabilidad hemodinámica.

Dentro de los bioquímicos, la troponina T y la troponina I, han demostrado tener buena sensibilidad como marcadores seriados de alteración miocárdica, en asfixia moderada y severa. Se reportan una sensibilidad del 72%, con una especificidad del 32% en detectar daño miocárdico. Los niveles de troponina seriados altos, durante las primeras 48 horas de vida posnatal, se han correlacionado con un mayor riesgo de mortalidad. La arritmia más frecuente es la bradicardia sinusal, la cual generalmente, no se asocia a repercusión hemodinámica.

El ácido láctico es el producto final del metabolismo anaerobio, y se eleva comúnmente en la asfixia perinatal. En recién nacidos críticos, una persistencia de acidosis hiperlactatémica, está asociada con

una mayor morbimortalidad. Además, es un buen indicador de alteración hemodinámica, y valores superiores a 7,5 mmol/litro reflejan una disminución de la perfusión tisular por bajo gasto cardiaco. La reducción de la perfusión periférica durante la hipotermia, podría causar acidosis láctica. Sin embargo, la elevación del lactato es independiente de la hipotermia, y depende sólo de la gravedad de la agresión.

La hipotensión, se presenta hasta en un 62% de los pacientes asfixiados, no existiendo una guía única para el manejo inotrópico de la inestabilidad hemodinámica. Los medicamentos inotrópicos, deben usarse con precaución debido a su efecto a nivel pulmonar. Algunos autores, han recomendado el uso individual de los inotrópicos dependiendo del ecocardiograma funcional (15).

La estabilidad hemodinámica, se define como la adecuada entrega de oxígeno a los tejidos, para mantener su demanda metabólica. El mejor parámetro de esta estabilidad, es la presión arterial media, pues sus componentes sistólico y diastólico reflejan diferentes situaciones en la fisiopatología de la asfixia. La presión arterial sistólica, refleja la fuerza de la contractibilidad miocárdica y de eyección del ventrículo izquierdo. Los valores bajos, hacen referencia a un volumen sistólico disminuido, determinado por la precarga, la contractibilidad y la poscarga del ventrículo izquierdo. La presión arterial diastólica, es el reflejo de la presión de la sangre contra los vasos, y está relacionado con la resistencia vascular pulmonar y el volumen sanguíneo. Los pacientes con asfixia dependiendo del grado, pueden estar con disfunción sistólica, diastólica, o mixta. Esto se asocia a un bajo gasto cardiaco, contractibilidad disminuida, y precarga disminuida o poscarga aumentada, o a un bajo gasto cardiaco con resistencia sistémica baja por vasodilatación, y escape capilar o hipovolemia (16). La Hipotensión arterial presentada en pacientes con EHI, afecta tanto la presión de perfusión cerebral, como los mecanismos de autorregulación cerebral, por lo que el manejo oportuno, y los niveles de presión arterial media óptima entre 45 y 55 mm de Hg, tendrán un impacto directo sobre los resultados neurológicos. El manejo de la inestabilidad hemodinámica, debe incluir un balance para prevenir tanto hipoperfusión como hiperperfusión. Para ello, el ecocardiograma funcional, y el monitoreo NIRS, pueden servir de guía en las intervenciones cardiovasculares, mejorando los resultados en estos pacientes críticos. El monitoreo de la presión arterial en forma aislada, no constituye un buen reflejo del flujo sanguíneo cerebral (17).

Se deben tener en cuenta algunos aspectos importantes, para mantener la estabilidad hemodinámica:

-El manejo apropiado de líquidos endovenosos.

-Balancear el uso de los inotrópicos, por el potencial riesgo de exacerbar daño por reperfusión.

-Tener claridad sobre el resultado esperado al utilizar los inotrópicos, sobre la oxigenación, la perfusión, la función cardiaca, el gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica y resistencia vascular pulmonar.

-Contemplar que la función de los inotrópicos varía según la fase de la hipotermia, es decir durante el enfriamiento o el recalentamiento. Durante el enfriamiento e hipotermia, se produce vasoconstricción pulmonar y sistémica; durante el recalentamiento se produce aumento de la frecuencia cardiaca, aumento del gasto cardiaco, vasodilatación pulmonar y sistémica, y redistribución del gasto cardiaco a los órganos, especialmente con reperfusión cerebral.

-Usar el resultado del ecocardiograma para orientar la intervención, e interpretar la función cardiaca de acuerdo a la función sistólica y diastólica (18).

-Evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo, a través de la fracción de acortamiento ventricular, y también la función sistólica del ventrículo derecho. Es ideal utilizar marcadores indirectos de función sistólica ventricular, a través del gasto de cada ventrículo, y evaluar la función diastólica, por el tiempo de relajación isovolumétrica.

-En presencia de disfunción miocárdica sin hipertensión pulmonar, con incremento de la resistencia vascular sistémica (RVS), es ideal usar medicamentos que disminuyan la RVS con un efecto inotrópico, como la dobutamina. Esta se usaría en primera línea para incrementar el volumen sistólico, la contractibilidad cardiaca, y el gasto cardiaco, y para reducir la poscarga.

-En presencia de disfunción miocárdica sin hipertensión pulmonar, y con RVS reducidas, estaría indicado usar un medicamento con efecto inotrópico y vasopresor. El uso de dopamina y dobutamina en forma combinada, estaría recomendado.

-Si se presenta disfunción miocárdica, hipertensión pulmonar y RVS aumentadas, estaría indicado el uso de óxido nítrico inhalado en combinación con dobutamina.

-Ante disfunción miocárdica, hipertensión pulmonar, y RVS disminuidas podría usarse dobutamina, o bajas dosis de norepinefrina o vasopresina.

-Ante hipotensión refractaria, se aconseja el uso de hidrocortisona.

La literatura sugiere que el uso de vasopresina en pacientes con asfixia perinatal, tendría ventajas sobre la noradrenalina, por su efecto en la osmolaridad plasmática, el volumen circulatorio, y el tono vascular. Esto se produciría por reabsorción de agua a nivel renal, por aumento del flujo renal, y por su potente efecto vasoconstrictor periférico, y vasodilatador pulmonar. Además, estimula la secreción de cortisol, y posee grandes efectos neuro protectores, disminuyendo la demanda energética neuronal (18).

## **Afectación renal.**

La incidencia general de falla renal durante la asfixia, se reporta entre el 50 al 75 %. Con el uso de la hipotermia terapéutica, esta se ha disminuido al 30 a 40 %. No está claro el mecanismo de este efecto protector. Actualmente no están definidos los marcadores para predecir falla renal en neonatos. Algunos como, beta dos microglobulinas, interleucina 18, lipocalina y cistatina C, no tienen punto de corte para el periodo neonatal. Los estándares hacen referencia a BUN, creatinina, y gasto urinario, de acuerdo con la definición de la literatura. Reconocer tempranamente los neonatos con riesgo de falla renal, es crucial para ajustar el manejo apropiado de líquidos, electrolitos, balance ácido-base, aporte calórico y dosis de medicamentos (19).

Los recién nacidos severamente afectados pueden presentar insuficiencia renal aguda, y en ocasiones secreción inapropiada de hormona antidiurética. En todos los casos es necesario vigilar la diuresis, las pruebas bioquímicas, y las pruebas de función renal.



### **Afectación hepática.**

La elevación transitoria de las transaminasas en los primeros días, ocurre en relación al grado de asfixia, y se presenta con elevación de la AST, ALT, FA, y la LDH, retornando a la normalidad hacia el décimo día de vida. En raras ocasiones, evoluciona hacia insuficiencia hepática, por lo que deben monitorizarse paraclínicos como el tiempo de protrombina, la tromboplastina, albúmina, bilirrubinas, AST, ALT, FA, LDH, y amonio sérico, en forma periódica.

### **Afectación metabólica.**

Durante la hipoxia se puede presentar hipoglicemia por varios mecanismos: prolongación de la glicólisis anaeróbico con una rápida depleción de las reservas de glicógeno, incremento de la utilización de glucosa, aumento de los niveles de insulina, disminución de la gluconeogénesis, y alteración en los mecanismos contrarreguladores. Esto hace que cerca del 30% de los pacientes presenten hipoglicemia, la cual está asociada a mayores alteraciones de la autorregulación cerebral, aumento de la vulnerabilidad cerebral a la isquemia, y mayor alteración del metabolismo cerebral con un mayor riesgo de convulsiones. Niveles de glucosa inferiores a 47 mg/dl, están asociados con 3,78 veces más riesgo de encefalopatía neonatal, con severas alteraciones cognitivas y motoras, en hasta en un 56 % de los pacientes con EHI (20). Algunos estudios sugieren que niveles de glicemia mayores a 155 mg/dl, en las primeras 12 a 48 horas de vida posterior a el evento de hipoxia, pudieran asociarse a una mayor frecuencia de alteraciones motoras gruesas. Sin embargo, la literatura no ha sido consistente en demostrar esta asociación (21). De cualquier manera, es importante evitar la ocurrencia de hiperglicemia en niveles mayores de 150 mg/dl.

También es importante monitorizar los niveles séricos de calcio, y magnesio, pues de estar disminuidos, podrían agravar el daño de los órganos principales.

### **Afectación gastrointestinal.**

La intolerancia gastrointestinal, con vómito o restos gástricos sanguinolentos, es frecuente en neonatos con asfixia, por la disminución del flujo sanguíneo gastrointestinal, y el incremento de la cascada proinflamatoria, los cuales aumentan el riesgo de enterocolitis necrotizante. Sin embargo, la hipotermia tiene un efecto protector sobre la mucosa gástrica, disminuyendo el stress oxidativo y la inflamación, por lo que la alimentación trófica, podría ser iniciada tempranamente en muchos casos (22).

Dependiendo de la severidad de la asfixia, estará aumentado el riesgo de enterocolitis necrotizante. La decisión de iniciar la vía oral, dependerá de la evolución clínica individual.

### **Afectación hematológica.**

El riesgo de sangrado, se presenta como una complicación frecuente, en pacientes con EHI. Su etiología es multifactorial, con afectación del hígado y la médula ósea como principales causas, llevando a una disminución en la síntesis de factores de coagulación, y alteración en la producción de plaquetas. A pesar de que la hipotermia altera el metabolismo enzimático de la cascada de la coagulación, no parece influir en el sangrado. La valoración del riesgo de sangrado debe realizarse permanentemente. La incidencia de sangrado es cercana al 60%, y alteración en los parámetros de la coagulación, se constituye en un importante predictor de mortalidad.

### **Afectación inmunológica.**

La HT produce inhibición de la cascada proinflamatoria, con compromiso a nivel inmunológico especialmente en las células de la línea blanca, y con aumento de la afectación inmune que presentan los pacientes durante la asfixia perinatal. Esta afectación incluye neutropenia, linfopenia, y alteración de la función de los linfocitos.

Las escalas de riesgo para sepsis temprana en pacientes sometidos a HT, se ven afectadas por el cambio en la respuesta de mediadores inflamatorios inducidos por esta, lo que hace difícil su interpretación. Se deben utilizar herramientas diagnósticas adicionales para racionalizar el uso de antibióticos (23).

Con base en la literatura, el uso de antibióticos de primera línea podría ser de utilidad ante el riesgo de ocurrencia de sepsis temprana. En caso de que exista insuficiencia renal, asociada al evento hipóxico, el uso de aminoglucósidos estaría contraindicado. Se aconseja suspender antibióticos tempranamente, según evolución clínica y resultado de los hemocultivos.

## **2.5 MONITOREO GENERAL DURANTE LA HIPOTERMIA TERAPEUTICA (HT).**

### **Clínico.**

- Presión arterial continua invasiva mediante catéter arterial umbilical.
- Saturación de oxígeno.
- Frecuencia cardíaca.
- Frecuencia respiratoria.
- Diuresis.
- Capnografía (según disponibilidad).
- NIRS (según disponibilidad).
- Video telemetría (según disponibilidad).

## Por paraclínicos.

Inmediatamente se alcance la temperatura objetivo, deben tomarse gases arteriales y/o venosos según disponibilidad. (No olvidar corregir la temperatura al enviar la muestra al laboratorio para obtener lecturas correctas). Además, se deben tomar hemograma, función hepática, renal, electrolitos PT, PTT, amonio, y hemocultivos.

Los laboratorios que ameritan realizar seguimiento, se muestran a continuación.

TABLA 2

	Ingreso	12 horas	24 horas	48 horas	72 horas
<b>Gases a-v</b>	X	X	X	X	X
<b>Lactato</b>	X	X	X	X	X
<b>Hemograma</b>	X		X		
<b>Plaquetas</b>	X		X		
<b>PT-PTT</b>	X		X		
<b>Glicemia</b>	X	X	X	X	X
<b>Ni- K</b>	X		X	X	X
<b>Calcio</b>	X	X	X	X	X
<b>Magnesio</b>	X	X	X	X	X
<b>Fosforo</b>	X		X	X	X
<b>Bun</b>	X		X		X
<b>Creatinina</b>	X		X		X
<b>Troponina</b>	X		X		
<b>Hemocultivos</b>	X				
<b>Amonio</b>	X		X		
<b>TGO- TGP</b>	X		X		X

## Estudios de imágenes no neurológicas.

- -Radiografía de tórax, para valorar el parénquima pulmonar, el volumen pulmonar, la silueta cardiaca, y la ubicación de tubo oro-traqueal.
- -Radiografía de abdomen, para valorar la posición de los catéteres umbilicales, y signos tempranos de enterocolitis necrotizante.
- -Ecocardiograma temprano en las primeras 24 horas, y controles de seguimiento de los hallazgos.
- -Ecografía Doppler renal para valorar los índices de resistencia, y diferencia córtico medular, ante la sospecha de falla renal.

## 2.6 MANEJO ESPECÍFICO.

### **Manejo hídrico, metabólico y farmacológico.**

#### **Recomendaciones.**

Fármacos con excreción renal: No existe necesidad de modificar las dosis, con excepción del diagnóstico confirmado de falla renal.

Fármacos con metabolismo hepático: La hipotermia puede disminuir su metabolismo, por la dependencia al cambio en temperatura del sistema enzimático del citocromo P450. Es así como con el fenobarbital, morfina, fentanyl, y los relajantes musculares, se debe reducir la dosis hasta en un 50%.

#### **Fármacos inotrópicos.**

Los rangos de dosis no tienen variación.

Dobutamina según condición clínica, entre 5 a 10 microgramos/kilogramo/minuto.

Dopamina 5 a 10 microgramos/kilogramo/minuto.

Noradrenalina 0,05 microgramos a 0,1 microgramos/kilogramo/minuto.

Vasopresina 0.0001 a 0.001 UI/kilogramo/minuto.

#### **Antibióticos.**

Iniciar antibióticos de primera línea.

Ampicilina con dosis según edad gestacional y postnatal.

Gentamicina con dosis según edad gestacional y postnatal. En caso de falla renal considerar piperacilina/tazobactam.

#### **Nutricional.**

SOG abierta si no se inicia la alimentación trófica.

En algunos centros no se inicia la vía oral, hasta cuándo se ha completado el recalentamiento. En caso de iniciarla, administrar 10 cc/kg/día como estímulo trófico de leche materna.

Iniciar tempranamente la nutrición parenteral total, idealmente en las primeras horas de vida.

### **Fluidoterapia.**

Como la incidencia de la secreción inapropiada de hormona antidiurética está cercana al 30%, en algunos centros se restringen los aportes en el primer día a 40-50 cc/kg/día.

El segundo día aporte de 60 cc/kg/día.

El tercer día aporte de 70 a 80 cc/kg/día.

Se debe individualizar el manejo hídrico de acuerdo al estado de hidratación y balances.

### **Homeostasis de la glucosa y electrolitos plasmáticos.**

Se deben corregir los niveles de calcio, magnesio, fósforo y sodio, de acuerdo a los valores normales de edad posnatal. El objetivo es mantener unas cifras de calcio total > 8,5 mg/dl (calcio iónico >1 mmol/l), magnesio >1,9 mg/dl, sodio entre 135 y 145 mEq/L, y potasio entre 3,5 y 4,5 mEq/L.

El K<sup>+</sup> se debe mantener en rango normal bajo, durante la fase de mantenimiento de la hipotermia, ya que una corrección agresiva del K<sup>+</sup> pueden favorecer la ocurrencia de hiperkalemia, especialmente durante el recalentamiento por salida de K<sup>+</sup> intracelular.

Las cifras de glicemia se deben mantener en un rango normal alto (70-120 mg/dl).

### **Sedo-analgesia.**

Rangos de dosis:

Morfina 10–15 microgramos/Kilogramo/hora.

Fentanyl 2–5 microgramos/Kilogramo/hora.

Acetaminofén IV dosis 10–15 miligramos/Kilogramo/dosis cada 6 horas; dosis máxima 90 mg /kgr/día.

## **2.7 OTRAS TERAPIAS COMBINADAS CON HIPOTERMIA TERAPEÚTICA**

### **Eritropoyetina (EPO).**

La eritropoyetina, es una glicoproteína con receptores en diferentes células del SNC, incluyendo células progenitoras, astrocitos, oligodendrocitos y microglia. Estos están sobre expresados durante la asfixia perinatal, y tienen múltiples funciones antiinflamatorias, antioxidantes, y antiapoptóticas, así como efectos regenerativos de angiogénesis y neugénesis, los cuales le confieren gran actividad neuro protectora. En ausencia de la eritropoyetina, predomina la vía de muerte celular programada.

La respuesta es dosis dependiente, y por esta razón las dosis múltiples son más efectivas que las dosis únicas.

Los estudios preliminares han demostrado que la administración de EPO en las primeras 48 horas de vida asociado a HT, reduce el riesgo de muerte o discapacidad grave a largo plazo, en comparación al manejo con HT aislada. El adicionar EPO a la HT, se asocia a una disminución del daño neurológico del 44% al 4,5% respecto a la HT sola. Se han realizado estudios con diferentes esquemas de dosis, con un esquema de dosis alta de 1000 U/kilogramo/día en los días 1, 2, 3, 5 y 7, en comparación con un esquema de menor dosis de 300 U/Kilogramo/día, Inter diario en los días 1, 3 y 5, por 2 semanas con resultados similares. Los reportes se asocian a mínimos efectos adversos (24,25).

Al momento de la realización del presente consenso, aún no existen protocolos estandarizados que avalen su uso rutinario, dado que los estudios tienen limitación por el tamaño pequeño de muestras, a pesar de que la mayoría de los estudios han mostrados resultados a favor de su uso.

### **Halopurinol, xenón, melatonina, magnesio, argón, sulfato de magnesio y células madres.**

Los estudios realizados hasta la fecha con estas posibles intervenciones terapéuticas, no permiten establecer una conclusión sólida para recomendar su uso rutinario como tratamiento de forma coadyuvante con la HT, para disminuir la muerte o discapacidad en los Neonatos con EHI moderada-grave. Adicionalmente el número y calidad de los estudios son limitados para establecer su carácter seguro en esta población de niños (24).

## 3.0 MONITOREO NEUROLÓGICO INTEGRAL DEL PACIENTE CON ASFIXIA PERINATAL, Y MANEJO DEL SINDROME CONVULSIVO SECUNDARIO.

### 3.1 ESPECTROMETRÍA CERCANA AL INFRAROJO: NIRS (Near Infra Red Spectrometry).

La espectrometría cercana al infrarrojo (NIRS) es un método de monitorización no invasiva, que identifica la saturación de oxígeno en la hemoglobina tisular, realizando un balance entre la hemoglobina oxigenada y la hemoglobina desoxigenada, para finalmente expresar un valor numérico cuya interpretación dependerá de las variables:

- Entrega tisular de oxígeno.
- Transporte tisular de oxígeno.
- Extracción tisular de oxígeno.

Esta herramienta de monitorización no invasiva se utiliza para valorar la perfusión al tejido cerebral, junto con otras variables como la oximetría de pulso, la frecuencia cardiaca, presión arterial, llenado capilar y gasto urinario. Lo anterior, en respuesta a la necesidad de valorar el cerebro neonatal, ante su alta vulnerabilidad a los cambios adversos hemodinámicos del paciente en estado crítico.

Técnicamente se trata de un dispositivo que cuenta con un sistema de sensores separados por una distancia definida a una fuente de luz, para medir las diferentes longitudes de onda de dicha luz. Esta información es usada para calcular el índice de oxigenación tisular (IOT), o la saturación regional de oxígeno (rSO<sub>2</sub>). A pesar de que ambas medidas dependen de la marca del equipo, ambas se correlacionan bien, y han sido validadas con la medición de la saturación venosa yugular de oxígeno.

Los valores de referencia utilizados al momento del nacimiento, son relativamente similares entre los diferentes dispositivos, por lo cual la mayoría de los niños al momento del nacimiento tienen valores entre 60 y 70, con una tendencia a niveles ligeramente menores en pacientes más inmaduros.

Las indicaciones de esta monitorización están centradas en las condiciones en las que pueda haber alteración en el metabolismo de oxígeno. Es así como la asfixia perinatal y la encefalopatía EHI, cumplen las condiciones químicas, bioquímicas y hemodinámicas especiales para ser tributarias de la monitorización a través de este método.

Los estudios que han realizado monitorización NIRS de forma continua durante la terapia de hipotermia y recalentamiento, han demostrado diferencias entre los grupos de neonatos con buen y mal pronóstico (26,27).

La oxigenación cerebral cae en las primeras 4-6 horas de vida, seguida de una recuperación de la lesión anóxica entre las 18-20 horas. Este descenso post hipóxico de la oxigenación cerebral ha sido menos evidente en aquellos neonatos que desarrollan finalmente lesión cerebral (28).

Este incremento en el valor de la oxigenación cerebral se ha relacionado con disfunción mitocondrial o lesión celular, reflejando una disminución en la utilización del oxígeno. Adicionalmente la vasoparesia, y la perfusión alterada en la falla energética secundaria o segundo estadio de la EHI,

lleva a un exceso de perfusión cerebral con respecto a la demanda metabólica, lo que resulta en una oxigenación cerebral mayor directamente relacionada con el grado de severidad de la lesión cerebral.

Ahora bien, la saturación regional de oxígeno cerebral es usualmente menor que la del lecho esplácnico o renal, por lo que la actividad metabólica y la demanda de oxígeno para el cerebro, son mayores que para estos otros órganos. Los valores de saturación regional de oxígeno cerebral estándar promedio que se sugieren hoy en día, se encuentran entre 60-80% en el recién nacido a término, aunque el valor será mejor interpretado a la luz del valor de los demás órganos.

Luego de conocer en un paciente en condiciones críticas el valor basal de saturación regional de oxígeno cerebral, el dato más importante es su tendencia en el tiempo, recordando que esta saturación es normalmente baja por algunos minutos inmediatamente después del nacimiento, y luego se incrementa volviéndose estable más o menos 7-15 minutos después del nacimiento (29,30). La persistencia de valores anormalmente elevados (> 90% en promedio) de perfusión cerebral, dan cuenta de una auto regulación cerebral inapropiada, debido a que el consumo de oxígeno cerebral está disminuido por una falla energética secundaria durante la encefalopatía hipóxico isquémica (26,31). Los niños con peor desenlace en su neurodesarrollo, han tenido niveles más altos de saturación de oxígeno cerebral (>95%) versus aquellos con buenos desenlaces (31).

En general esta tendencia del valor de la saturación regional de oxígeno por encima de un promedio de 90-95% en el tiempo, ha mostrado su máxima sensibilidad para predecir un neurodesarrollo desfavorable entre las 18 y las 24 horas de vida, siendo esta última la de mayor valor. (29,32).

Por otra parte niveles de saturación regional por debajo de 40%, están directamente relacionados con daño cerebral (26).

### 3.1.1 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO.

Es importante conocer el equipo con el cual se cuenta en cada unidad, ya que existen algunas consideraciones técnicas diferenciales en cada uno, pero probablemente la consideración más importante, es que el tipo de lectura que necesitamos siempre debiera provenir de electrodos neonatales. Estos tienen un registro que corresponde a un valor aproximadamente 10% mayor a lo que censan los electrodos de adultos (33), por lo cual no se recomienda el uso de estos últimos.

#### **Colocación de los electrodos.**

Se debe colocar el electrodo o sensor en la piel y asegurarse de que sus bordes estén firmemente adheridos, pues si este se desconecta, los valores que se obtendrán serán erróneos. Dicha desconexión, en un ambiente brillante o con fuentes de luz artificial, producirá falsos niveles elevados, pero si ocurre en un ambiente oscuro, causará falsos niveles disminuidos.

Para evitar lesiones de la piel, evite ubicar el sensor en pieles vulnerables o severamente lesionadas. En caso de necesitar utilizar el dispositivo sobre una piel en mal estado, deje la cobertura adhesiva puesta y asegure el electrodo con algún otro sistema que sea gentil con la piel.



Cuando el electrodo esté ubicado en la zona anatómica de interés, evite hacer presión sobre él, por ejemplo, con gorros, bandas, o elásticos, ya que esto alterará la perfusión de la piel y por lo tanto censará valores erróneos.

Posiciones de los electrodos: (34).

- ELECTRODO CEREBRAL.

Se debe ubicar el electrodo en la región supra orbitaria en la frente por debajo de la línea de implantación del cabello para obtener valores de la corteza frontal. No se debe ubicar el electrodo por encima del cabello, lunares, en el seno frontal, en el músculo temporal, en el seno sagital superior, o sobre hemorragias craneanas u otras anomalías.

- ELECTRODO SOMÁTICO.

Ubicado idealmente en la fosa renal. Debe seleccionar su área de elección, y evitar ubicar el electrodo sobre depósitos de grasa, pelo o huesos, lunares, hematomas o piel lacerada. Recuerde que la profundidad de la señal es aproximadamente de 2.5 centímetros. Esto último es ideal para la correcta interpretación de los valores globales.

### 3.1.2 INTERPRETACIÓN DEL ELECTRODO CEREBRAL (37).

- Primeros 15 minutos de vida: Valores normales: 45-75%
- Primeros minutos de vida hasta inicio de la hipotermia: 55-85%
- Durante la terapia de hipotermia: 55-85%
- Al finalizar la terapia: 55-85%

Valores por debajo de 40% en cualquier momento, o una disminución sostenida de más del 20 % con respecto al valor basal, siempre serán anormales, ya sea por un incremento anormal de la tasa metabólica del tejido que no está siendo suplida de forma adecuada, o porque la entrega tisular de oxígeno sea baja.

Valores mayores a 85% en cualquier momento de la terapia de forma sostenida, especialmente mayor o igual a 95%, o un incremento súbito del 20% con respecto al valor basal, siempre serán anormales, ya sea por disminución de la actividad metabólica basal por lesión celular o por medicamentos, o porque la entrega de oxígeno supera la demanda (hiperemia).

## 3.2 ECOGRAFIA CEREBRAL CON ANÁLISIS DOPPLER.

En condiciones ideales, todo neonato que inicie terapia de hipotermia debe tener previo a la misma, la realización de una ecografía cerebral con análisis Doppler, lo que permite establecer el valor de medidas basales que facilitan su comparación en el tiempo como método de pronóstico. Otro objetivo del procedimiento es identificar sangrados secundarios a coagulopatía por asfixia o a trauma perinatal, o malformaciones mayores que pudieran conformarse como criterios de exclusión al ingreso a la terapia. Cuando esta herramienta diagnóstica se realiza para una monitorización no invasiva de la hemodinámica cerebral, juega un papel importante en el pronóstico, por lo que sugerimos debe hacer parte sistemática del protocolo.

Los hallazgos de la ultrasonografía cerebral pueden evolucionar en el tiempo, al igual que lo hace la lesión. Es así como patrones específicos de lesión y hallazgos focales, pueden darnos claves importantes acerca de la severidad y la duración de la lesión. Por otra parte, la repetición de estudios en el tiempo ayuda a observar la evolución de la enfermedad y el proceso del momento agudo hasta la fase crónica. Una vez el patrón de lesión es detectado, la ecografía puede ayudar a determinar el pronóstico. Los hallazgos focales de la ecografía pueden a veces explicar algunas presentaciones clínicas específicas, como presencia de convulsiones unilaterales en el contexto de un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico focal. A pesar de que la detección de este tipo de alteraciones (ACV) viene mejorando a través de la ecografía, sigue siendo menos sensible cuando se compara con la resonancia cerebral. Adicionalmente la ecografía es una herramienta rápida y fácil para evaluar el deterioro agudo de los pacientes, permitiendo al clínico implementar terapias apropiadas más rápidamente y, más importante aún, es que puede redireccionar el flujo del diagnóstico si los hallazgos no son consistentes con EHI. Esto tomando en cuenta que existen muchos simuladores de EHI, que, al tener esta herramienta de tamizaje rápido, y al lado de la cama del paciente, permite esclarecer diagnóstico y sugerir cambios en el manejo, como por ejemplo la no indicación de la Hipotermia como terapia.

Los hallazgos clásicos de la EHI aparecen entre las 24 a 48 horas después del evento precipitante, con alguna variabilidad dependiente de la severidad de la lesión y la presencia de complicaciones coexistentes. Ahora bien, vale la pena aclarar que la presencia de lesiones típicas de EHI antes del inicio la terapia con hipotermia, dan cuenta de que el evento hipóxico se presentó antes del parto, y tiene como mínimo 48 horas de evolución, es decir su inicio fue in *útero*.

Adicionalmente las ecografías seriadas sirven para la identificación de complicaciones secundarias al evento precipitante, o de la terapia *per se*.

### 3.2.1 HALLAZGOS EN FASE AGUDA.

**Normal:** Parénquima cerebral homogéneo, hipoecoico, con clara visualización de los surcos, giros, plexos coroides y ventrículos laterales, todos de características normales.

**EHI leve:** Ventrículos laterales estrechos, y sutil incremento de la ecogenicidad del parénquima cerebral, como una representación de edema y congestión venosa cerebral. Sin embargo, una ecografía cerebral normal en las primeras 24-48 horas no descarta la EHI, ya

que debemos tomar en cuenta que hay ocasiones donde el insulto se dio en un tiempo remoto al momento del parto.

**EHI moderada:** Hiperecogenicidad parenquimatosa focal o generalizada, sin visualización de los surcos cerebrales. Presencia de hemorragia periventricular o intraventricular, con borramiento de la cisura interhemisférica, y cisternas basales.

**EHI severa:** Hiperecogenicidad importante del parénquima cerebral, con aspecto borroso de las estructuras, con ausencia de visualización de los ventrículos laterales, y en algunos casos con lesiones hemorrágicas parenquimatosas.

### 3.2.2 HALLAZGOS EN FASE SUBAGUDA.

Existen varias clasificaciones de los patrones de lesión, la más comúnmente utilizada es la clasificación de Myers que aunque tiene más de tres décadas de su descripción original, se sigue aplicando hoy en día (37).

#### **-Asfixia casi total: patrón de lesión central.**

Es el patrón típico del evento precipitante que compromete severamente el flujo sanguíneo cerebral. Las regiones cerebrales más vulnerables son los ganglios basales, tálamo, tallo cerebral y cerebelo. Este tipo de lesión se caracteriza por una hiperecogenicidad extensa tanto de la sustancia gris, como de la sustancia blanca. Es común también observar el tálamo y el putamen hiperecóticos y yuxtapuestos, con una cápsula interna relativamente menos ecogénica. Estos hallazgos aparecen después de las primeras 24 horas del evento asfíctico.

#### **-Asfixia parcial: patrón de lesión en áreas limítrofes.**

Este ocurre en los casos donde la asfixia fue prolongada y parcial, como en un estado hipóxico que ha sido intercurrente. La hipoperfusión ocurre en la corteza y en la periferia de los territorios arteriales mayores. Típicamente se manifiesta en las regiones limítrofes, como zonas bordeadas de hiperecogenicidad en el lóbulo frontal, en la región parafalcina de la sustancia blanca subcortical, y en la región parieto-occipital. La lesión cortical puede observarse como un edema periférico generalizado.

#### **-Asfixia parcial: patrón de lesión primaria de la sustancia blanca.**

Ocurre cuando hay historia de asfixia parcial, en el contexto de una hipoxia sostenida. El hallazgo clásico en la ecografía es una hiperecogenicidad periventricular subcortical de la sustancia blanca, rodeando una corteza cerebral relativamente oscura, lo que genera un incremento en la diferenciación córtico medular.

#### **-Asfixia total y parcial concurrentes.**

Los ganglios basales son los afectados de manera primaria típicamente con hiperecogenicidad bilateral en la ecografía, pero también hay alteraciones ecográficas en las áreas limítrofes asociadas a infartos focales o a la lesión global. Esta combinación es la que está relacionada con el peor pronóstico.

### **-lesión cerebelosa.**

Hallazgos como hiperecogenicidad focal o hemorragia en el cerebelo. Requieren de un abordaje por la fontanela posterior, o por ventana mastoidea, y están relacionados con encefalopatía severa.

### 3.2.3 HALLAZGOS DE FASE CRÓNICA.

No serán tratados en este segmento.

### 3.2.4 ANÁLISIS DOPPLER.

Los hallazgos que hasta ahora son más relevantes para el paciente en terapia de hipotermia incluyen: Disminución en la velocidad del flujo, y aumento en el índice de Resistencia (IR) en la Arteria Cerebral Media (ACM a través de la ventana temporal) y en la Arterial Cerebral Anterior (ACA a través de la fontanela anterior), con un IR > 0.85 (38).

Aunque los valores del índice de resistencia se interpretan de igual manera en cualquier momento antes, durante, o después de la terapia de Hipotermia, el mayor valor predictivo se alcanza durante la fase de recalentamiento, donde la tendencia a elevación, se relaciona con un mal desenlace. También tiene capacidad predictiva cuando el valor del IR no varía, o es cada vez más alto, o cada vez más bajo, dentro de rangos de anormalidad durante el enfriamiento (39). Unos valores normales del IR en las primeras 6-12 horas, no descartan lesión significativa (40).

Por otra parte se ha identificado que índices de resistencia bajos de <0.5 en las primeras 72 horas de vida, pueden servir como marcador de daño cerebral severo (41). Adicionalmente durante la etapa de recalentamiento, el análisis Doppler, junto con otras medidas de perfusión cerebral como la ausencia de cambios en la saturación tisular de oxígeno, unidos a un incremento en la velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media, sugieren que el flujo cerebral está acoplado al metabolismo, y que permanece intacto el mecanismo de autorregulación cerebral (42).

### 3.2.5 SEGUIMIENTO Y BÚSQUEDA DE COMPLICACIONES O LESIONES NUEVAS EN EL TRANCURSO DE LA TERAPIA DE HIPOTERMIA.

En toda ecografía cerebral de un paciente en hipotermia debe hacerse un rastreo juicioso de los senos venosos. La correlación anatómica de los senos venosos visualizados por ecografía Doppler tiene una sensibilidad del 97% en comparación con el 99% obtenido por venografía, lo que representa una excelente concordancia para una herramienta que no requiere

sedación, contraste, ni desplazamiento del paciente (18). La presencia de un seno visible y permeable a través del Doppler, se correlaciona muy bien con un seno permeable en resonancia cerebral, descartando la presencia de una trombosis venosa cerebral de forma sensible. Por otra parte, la visualización del seno, pero con ausencia de flujo o interrupción del mismo, es una herramienta útil para el diagnóstico temprano de trombosis venosa cerebral, que en el contexto de encefalopatía hipóxica isquémica e hipotermia, se presenta en alrededor del 20 al 35 % de los pacientes, y su presencia puede cambiar las decisiones terapéuticas (43).

Adicionalmente, durante la terapia con hipotermia, siempre se debe indagar por la presencia de hemorragias. Estas se visualizan como áreas hiperecóticas focales, que con el tiempo se hacen isoecóticas y posteriormente hipoecóticas.

### 3.2.6 PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE ECOGRAFÍA TRANSFONTANELAR.

-Primera ecografía: Idealmente antes de iniciar la terapia de hipotermia, aun cuando no se debiera retrasar el inicio de la terapia esperando su realización. En caso de que no ser posible, se debe realizar en las primeras 24 horas de vida.

-Segunda ecografía: A las 48 horas del inicio de la terapia.

-Tercera ecografía: Luego del recalentamiento.

En caso de que se detecten complicaciones u otras alteraciones inesperadas, la frecuencia de la ecografía será determinada por el equipo tratante.

### 3.3 ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG).

La electroencefalografía tradicionalmente se ha utilizado para la monitorización cerebral neonatal, pero en el caso específico de la EHI, su utilidad incluye los siguientes aspectos:

-Identificar la presencia de encefalopatía cuando la condición clínica del paciente no lo permite, por ejemplo, en el caso de sedación profunda. Una vez identificada, sirve para la estratificación de la misma, según severidad.

-Identificar la presencia de eventos de progresión ictal o status epiléptico.

-Identificar elementos de pronóstico.

-Determinar la presencia de actividad eléctrica cerebral, en el caso de neonato en coma o con sospecha de muerte cerebral.

Actualmente existen varias modalidades de electroencefalografía: Convencional con sus ramificaciones, EEG con video o video telemetría, y poligrafía neonatal (que incluye además

parámetros respiratorios). Entre estas tres la más completa es la poligrafía neonatal. Por otro lado, está la técnica de EEG de amplitud integrada, con funciones similares, pero con una sensibilidad menor para hallazgos focales u ocasionales. Enumeraremos los aspectos más relevantes, y algunas recomendaciones indispensables para el escenario de la EHI neonatal.

El monitoreo con EEG se debe iniciar inmediatamente se sospeche la encefalopatía, e incluso antes de iniciar la hipotermia, ya que el EEG puede contribuir a la decisión sobre la indicación de la terapia, y la clasificación de la severidad de la encefalopatía, antes del inicio de medicamentos que pueden cambiar el trazado. Adicionalmente el paciente debe permanecer monitorizado durante toda la terapia de enfriamiento, durante todo el recalentamiento y hasta 48 horas después de terminar la hipotermia.

### 3.3.1 CONSIDERACIONES TÉCNICAS.

#### **-Electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG):**

Aunque no es el objetivo de este consenso repasar todas las consideraciones técnicas, si consideramos relevante resaltar:

- Debe utilizarse un equipo con un mínimo de dos canales, y cada uno de ellos debe ubicarse en un hemisferio diferente.
- La impedancia máxima admitida para poder hacer interpretación del trazado es de 5KOM.
- El montaje que se recomienda actualmente incluye el centro parietal C3-P3, y el C4-P4. El montaje de banda frontal, no se recomienda actualmente bajo ninguna modalidad de monitorización electroencefalográfica (44).
- Una vez se inicia el registro de la actividad electroencefalográfica, es muy importante que cada una de las manipulaciones, intervenciones, medicamentos, o cambios clínicos registrados en el paciente, sean ingresados como anotaciones en el registro.
- Se sugiere, en caso de contar con suficientes herramientas en cada unidad de cuidados neonatales, mantener encendidas las alarmas de detección automática de crisis, incremento de la impedancia y desajuste de electrodos.
- La interpretación del trazado debe ser realizada por el clínico a cargo del cuidado del paciente, y este debe revisarse cada hora como mínimo cuando el registro ha sido normal, y con más frecuencia cuando ha sido anormal. Se sugiere hacer una correcta capacitación al personal de enfermería para acompañar este proceso de interpretación y monitoreo.

### **-Electroencefalografía convencional.**

En caso de que la unidad cuente con esta modalidad de monitorización, las recomendaciones para su montaje e interpretación superan los objetivos de este consenso, por lo que se sugiere al lector interesado, remitirse a la bibliografía que apoya entre otros, los siguientes puntos:

\*El sistema de montaje siempre cumplirá con las normas del Sistema internacional 10-20 modificado para neonatos (45).

\*En todos los casos en que se planea monitorización prolongada (> 30 minutos) debe como mínimo incluirse video.

\*El tipo de monitorización ideal es la Poligrafía neonatal continua.

\*La interpretación y reporte de este tipo de estudio debe ser realizado por un especialista con experiencia en las particularidades de la electroencefalografía neonatal.

## 3.3.2 CLASIFICACIÓN DE LA ENCEFALOPATÍA.

### **-Electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG):**

**-Encefalopatía leve:** Patrón de fondo discontinuo normal.

**-Encefalopatía moderada:** Discontinuo anormal (margen inferior < 5 uv, margen superior > 15 uv).

#### **-Encefalopatía severa:**

-Estallido/supresión: Margen inferior < 5uv, con brotes mayores de 25 uv pero ancho de banda persistentemente inferior a 5 uv, con un borde superior que puede superar los 25 uv.

-Bajo voltaje generalizado: Tanto borde superior como inferior < 5 uv, puede presentarse alguna variabilidad.

-Trazado plano: Toda la actividad y variables en su totalidad < 5 uv sin variabilidad, totalmente plano (46).

**-Electroencefalografía convencional:** Aunque no abarcaremos de forma completa este tópico, existen puntos relevantes.

Las dos categorías mayores de anormalidades que se reportan en el ritmo de fondo son:

#### **-Discontinuidad anormal (*encefalopatía moderada*).**

Caracterizada por trazado discontinuo, con brotes que contienen algunos patrones y grafo elementos normales, que son separados por intervalos entre brotes (IIB) que son muy prolongados o de bajo voltaje para la edad del paciente.

### **-Bajo voltaje anormal/estallido supresión (encefalopatía severa).**

Brotos invariables compuestos por grafo elementos anormales, (ondas agudas, y ondas en banda theta, delta y beta, mixtas) y separados por periodos de < 5 uv de voltaje. Sin embargo, esta definición permite que haya un electrodo con presencia de actividad durante el IIB de más de 15 uv o menos de 2 segundos de actividad transitoria de 15 uv, o una asimetría >2:1 en el voltaje de múltiples electrodos.

En cualquiera de los casos, el EEG debe ser invariable, sin cambios espontáneos a la discontinuidad por labilidad interna, o no debe haber reactividad por estímulos nociceptivos externos. Siempre se debe describir si los brotes contienen actividad de alto voltaje (>100 uv), o de bajo voltaje (< 100 uv). Entre los brotes no debe haber grafo elementos adecuadamente identificados como delta occipital monorrítmico, delta en cepillo, u otros (45). El silencio eléctrico se considera cuando no existe actividad espontánea que supere los 2 uv, ni reactividad cortical en un registro de mínimo 30 minutos de duración (47).

### 3.3.3 IDENTIFICACIÓN DEL EVENTO DE PROGRESIÓN ICTAL (EVENTOS EPILÉPTICOS).

#### **-Electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG):**

Se caracteriza por la presencia en el EEG en tiempo real (Crudo) de actividad rítmica que inicialmente aumenta su frecuencia y amplitud, alcanza un punto máximo, y luego disminuye sobre un periodo de tiempo que debe durar mínimo 10 segundos (47). En un aEEG las crisis neonatales simples se observan como una elevación que interrumpe el ritmo de fondo y representan la característica forma de diamante de las crisis electroencefalográficas.

Por otro lado, las crisis repetitivas que se presentan en el estatus epiléptico, se observan como dientes de sierra o como interrupciones múltiples del trazado de fondo, cada una de ellas representando un evento. Aquellas crisis que son cortas, es decir que duran menos de 30 segundos, son difíciles y a veces imposibles de identificar en este tipo de equipos.

Existen algunas marcas comerciales que incorporan la detección automática de crisis, pero hay que tener en cuenta que tienen una sensibilidad y una especificidad limitada, y siempre se requiere la confirmación por parte del examinador (44).

Adicionalmente, aquellas crisis que son focales y no se propagan a los electrodos incluidos en el montaje del aEEG, no podrán ser identificadas por esta técnica de monitorización (49). Es de suma importancia recordar, que el EEG de tiempo real (crudo) siempre debe usarse para corroborar la sospecha de crisis ante una anormalidad en el registro de amplitud integrada.

#### **-Electroencefalografía convencional:**

Cambio paroxístico anormal y sostenido en el EEG, caracterizado por un patrón repetitivo que evoluciona de mínimo 2 uv de pico a pico y una duración de al menos 10 segundos. Esta definición no requiere ningún cambio clínico evidente (45).



### 3.4 TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS EPILÉPTICOS NEONATALES POR EHI DURANTE TERAPIA CON HIPOTERMIA.

Actualmente existen varios protocolos propuestos para el tratamiento de los eventos epilépticos neonatales en el contexto de la hipotermia terapéutica, pero en todos ellos se cumple la premisa de que las recomendaciones están basadas en estudios no controlados y opiniones de expertos.

#### **Estatus epiléptico.**

##### **Primera línea.**

Hasta el día de hoy existe un consenso casi homogéneo de que el fenobarbital es el medicamento de elección para iniciar el tratamiento. Se inicia con dosis de impregnación de 15 a 20 mg/kg/dosis, y se continua con dosis de mantenimiento de 5 a 8 mg/kg/día. En caso de no respuesta, o de no alcanzar niveles terapéuticos sanguíneos, el bolo de impregnación se puede repetir. No hay necesidad de cambiar la dosificación durante la terapia con hipotermia (50).

##### **Segunda línea.**

Este es probablemente el punto más controversial (51), y al día de hoy existe una fuerte tendencia a desaconsejar el uso de fenitoína por los efectos secundarios y los hallazgos en estudios animales de inducción de apoptosis neuronal. Por otra parte, aumenta la fuerza en la recomendación del levetiracetam. Sin embargo, no hay estudios controlados que permitan discernir la mejor opción. Tanto levetiracetam como fenitoína, parecen ser igualmente válidos como opciones de segunda línea a la luz de la evidencia disponible, con la posibilidad de usarlos de forma secuencial es decir, primera opción Fenobarbital, segunda opción levetiracetam y tercera fenitoína, o segunda opción fenitoína y tercera levetiracetam (52,53,54). Adicionalmente, cuando se presenta estatus epiléptico, que se ha descrito hasta en el 60% de los pacientes en hipotermia, una vez se usa la fenitoína se contraindica usar lidocaína dentro del arsenal terapéutico.

Se debe tener además en cuenta que, por el mecanismo de metabolismo hepático, el uso concomitante de fenobarbital y fenitoína nos obliga a la monitorización de niveles séricos de ambos medicamentos, lo que no ocurre con el levetiracetam.

En caso de que haya lesión hepática, cardiopatía o arritmia, o trastornos severos del metabolismo del sodio, se desaconseja el uso de fenitoína.

Las dosis usuales son, de levetiracetam entre 20-60 mg/Kgr/día (52), y de fenitoína bolo de impregnación de 20 mg/kg/día, con una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día.

##### **Tercera línea.**

Midazolam en infusión continua, seguido de lidocaína (55).

### **Crisis ocasionales:**

**Primera línea:** Fenobarbital.

**Segunda línea:** Levetiracetam o fenitoina.

**Tercera línea:** Topiramato, que cobra cada vez más fuerza como opción de tratamiento. Como alternativa la carbamazepina. (56,57,58).

## 3.5 CRITERIOS DE ELECTROENCEFALOGRAFÍA PARA REVALORAR LA CONTINUIDAD DE LA TERAPIA CON HIPOTERMIA EN SOSPECHA DE MUERTE CEREBRAL

Sabiendo que el momento de mayor poder predictivo del EEG se alcanza a las 48 horas de vida en los pacientes sometidos a hipotermia, es el ritmo de fondo de este momento de la evolución el que determina la necesidad de revalorar la continuación de la terapia, en aquellos pacientes cuya condición neurológica hace sospechar muerte cerebral. Existen varios aspectos que se deben tener en cuenta.

\*El diagnóstico de muerte cerebral en neonatos bajo protocolo de hipotermia no es fácil, por lo que, si hay duda de este diagnóstico pasadas las 48 horas de enfriamiento, la activación del protocolo implica suspender la terapia (59). Una opción es realizar dicha evaluación una vez termine la hipotermia luego de 72 horas de enfriamiento con todas las condiciones. El aEEG no es hoy en día un método autorizado para diagnosticar muerte cerebral, por lo que, en caso de un trazado persistentemente plano no explicable por la acción de medicamentos, se debe realizar un EEG convencional, para determinar si se trata de silencio eléctrico (actividad persistentemente  $< 2 \mu v$ ). Si el neonato está bajo efectos del fenobarbital, midazolam o algún otro fármaco que genere supresión del trazado, este debe suspenderse antes de decidir retirar la terapia, basados en el ritmo de fondo plano en el EEG (59), y tomando en cuenta el tiempo de vida media que tiene el medicamento para incidir en la interpretación de los hallazgos clínicos y electrofisiológicos. El NIRS es una herramienta que puede ayudar a tomar esa decisión, especialmente cuando hay un valor  $< 45$  en forma persistente. La ecografía cerebral Doppler puede contribuir a aclarar la etiología, pero no es recomendada como método diagnóstico para muerte cerebral en neonatos (47).

## 3.6 RESONANCIA CEREBRAL

La neuroimagen de elección para determinar los aspectos pronósticos una vez finalizada la terapia de hipotermia, es la resonancia cerebral. Sin embargo, hay algunos aspectos importantes para tener en cuenta tanto durante la terapia, como posterior a la misma. El protocolo de resonancia cerebral para esta patología implica un estándar de secuencias básicas que incluyen DWI (coeficiente de difusión). La resonancia cerebral permite establecer la temporalidad de la lesión.

### 3.6.1 RESONANCIA REALIZADA EN LA PRIMERA SEMANA DE VIDA (INFORMACIÓN DE ETIOLOGÍA, SEVERIDAD, TEMPORALIDAD DE LA LESIÓN Y PRONÓSTICO).

La presencia de dilatación ventricular, el incremento del espacio subaracnoideo y de la cisura interhemisférica, o la presencia de quistes germinolíticos o lesiones quísticas de la sustancia blanca, todos estos vistos al momento del nacimiento, o en una imagen realizada en la primera semana de vida, son sugestivos de un insulto antenatal (60).

El uso de las secuencias de difusión (DWI) es de gran importancia para calcular el momento del inicio de la lesión. Mediante el cálculo del coeficiente de difusión, este demuestra disminución de los valores (restricción a la difusión) durante los primeros 2 días después del insulto, con pseudonormalización al final de la primera semana.

#### **Patrones de lesión.**

##### **-Patrón de asfixia aguda casi total: tálamo y ganglios basales.**

Predomina la lesión en el núcleo ventrolateral del tálamo y el putamen posterior, y la corteza peri-rolándica, de forma simétrica bilateral. Con frecuencia se asocia a compromiso del hipocampo y en menor medida del tallo cerebral. Generalmente es causado por injurias agudas severas, como las secundarias a eventos precipitantes graves. Se acompaña de la una alteración de la intensidad de la señal del brazo posterior de la cápsula interna, pero esta demora 48-72 horas para ser visualizada. Este patrón se asocia a discapacidad severa secundaria a parálisis cerebral disquinética.

##### **-Patrón de asfixia parcial prolongada: área limítrofe.**

Las áreas de vascularización limítrofe (entre la arteria cerebral media y la arteria cerebral posterior) son las afectadas, comprometiendo la sustancia blanca. En niños más comprometidos puede incluir la corteza cerebral. Puede tener compromiso uni o bilateral, y posterior o anterior. Puede evolucionar a lesiones quísticas, pero más frecuentemente a atrofia y cambios glióticos. No siempre la clínica inicial que se relaciona con estos hallazgos se puede identificar como EHI, y en ocasiones se demora más de 1 semana en hacerse presente. No suele asociarse a discapacidad motora severa, sino con mayor frecuencia a dificultades conductuales o del aprendizaje, y ocasionalmente con epilepsia parieto-occipital.

##### **-Patrón de cerebro blanco.**

Compromiso severo de la sustancia blanca subcortical y de la corteza, con relativo respeto de la sustancia blanca inmediatamente periventricular y de la sustancia gris central. El nombre se deriva de una visualización en secuencias DWI de un cerebro casi blanco, con un contraste de un cerebelo normal. Es una condición que tiene a ser fatal, pero en caso de sobrevivencia se desarrolla una encefalomalacia multiquística.

**-Patrón de lesiones restringidas a la sustancia blanca periventricular.**

Similar a la llamada leucomalacia punctata del prematuro. Corresponde pacientes un poco más inmaduros, alrededor de las 36 semanas de edad gestacional, con grados menores de encefalopatía.

**-Patrón de accidente cerebrovascular perinatal, isquémico o hemorrágico y/o trombosis de senos venosos.**

El patrón isquémico se relaciona con historia de un monitoreo anormal del trabajo de parto, la necesidad de parto instrumentado, o de una cesárea de emergencia. La presencia del fenómeno de degeneración Walleriana al momento del nacimiento, sugiere un inicio antenatal del insulto. La trombosis de los senos venosos se presenta con mayor frecuencia en los recién nacidos quienes además de la asfixia perinatal, presentaron convulsiones tempranas, y en algunos casos en el contexto de infección o deshidratación.

### 3.6.2 RESONANCIA DESPUÉS DE LA PRIMERA SEMANA DE VIDA: INFORMACIÓN DE SECUELAS, COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.

Pensando en evitar el período de pseudonormalización y aumentando la capacidad de pronóstico, se sugiere realizar luego del día 14 de vida. En caso de que se cuente con otros métodos de diagnóstico, y estratificación de la encefalopatía, se podría entonces realizar la resonancia luego del día 14, pero siempre antes del alta del paciente.

### 3.6.3 RESONANCIA CON ESPECTROSCOPIA.

El uso de la espectroscopia tiene dos finalidades importantes.

**-Espectroscopía diagnóstica:** De manera temprana incluso al inicio de la terapia de hipotermia, o en las primeras 24 horas, los cambios en el patrón de los picos de N-acetilaspártato/Creatina(cr), Colina/Cr, y Lactate/Creatina, en los ganglios basales y el tálamo, se correlaciona con el diagnóstico de EHI. Esto puede tener un papel importante en aquellos pacientes que ingresan a la terapia provenientes de otra institución, cuando no tenemos historia clínica, presencia de evento precipitante, o no es claro si se trata o no de una encefalopatía post-asfíctica (61).

**Espectroscopia pronóstica:** La relación Mioinositol/N-acetilaspártato, o Mioinositol/Creatina, ambos en un tiempo de eco de 35 ms, y el radio NAA/Cr en un tiempo de eco de 144ms, se relacionan con desenlace, teniendo el mayor poder predictivo la relación Mioinositol/NAA con una especificidad del 95% y una sensibilidad de 84% en cualquier momento de la encefalopatía durante las primeras 96 horas de vida postnatal (45,62).

La recomendación actual es que la resonancia se realice con espectroscopia si hay dudas en el diagnóstico o el pronóstico. Si hay herramientas suficientes para responder estas preguntas con los estudios estándar, la espectroscopia no es necesaria.

## 4.0 SEGUIMIENTO DEL NEURODESARROLLO EN RECIÉN NACIDOS MANEJADOS CON HIPOTERMIA TERAPEÚTICA.

El neurodesarrollo inicia desde la gestación, y sucede en los entornos donde transcurre la vida. Implica la interacción de múltiples factores y la participación del desarrollo (social y emocional, físico, motriz, comunicacional, lingüístico y cognitivo), siendo los procesos del desarrollo interdependientes, en relación directa con los procesos de maduración del cerebro y las vías nerviosas (63).

La epigenética, es la “rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, dando lugar al fenotipo de diferentes especies”, siendo responsable de la integración entre el medio ambiente, y la célula (63). Los procesos epigenéticos pueden ser modificados o afectados por estímulos internos o externos, los cuales incluyen noxas perinatales, radiaciones, tóxicos, teratogénicos, desnutrición y químicos del entorno (63).

Existen diferentes factores que afectan el desarrollo intrauterino, como psicosociales (pobreza, desnutrición, abandono), bioquímicos (mediadores de la respuesta hipóxico-isquémica), complicaciones en el parto, e impactos negativos en las familias resultantes del estrés adicional de cuidar un hijo con alto riesgo por noxas perinatales (64). La vulnerabilidad del cerebro está ligada a factores ambientales, hipóxicos, traumáticos, nutricionales e infecciosos y estos pueden implicar retardo del crecimiento, o cognitivo, por reducción de las células gliales (63).

A los 2 años de vida el volumen cerebral ha aumentado entre el 80 al 90% del tamaño normal del adulto (65). Diversos son los mecanismos a través de los cuales se altera el neurodesarrollo, como en patologías maternas, placentarias, del parto, del periodo neonatal inmediato, nutricionales, genéticas y ambientales, siendo el común denominador el compromiso del SNC (64).

Muchos de estos recién nacidos van a presentar injuria cerebral y desarrollarán secuelas a largo plazo, siendo las más frecuentes, parálisis cerebral, epilepsia, retardo mental, y déficits sensoriales (66). En la tabla 1 se encuentran alteraciones descritas en el neurodesarrollo antes del manejo con hipotermia terapéutica.

TABLA 1

### Secuelas de encefalopatía hipóxica sin hipotermia terapéutica.

\*Trastorno motor crónico: Parálisis cerebral. Diplejía o cuadriplejía espástica o disquinética 35%.

\*Retardo mental 17%.

\*Epilepsia 10%.

\*Ceguera unilateral 2%.

\*Ceguera bilateral 4%.

- \*Sordera 15%.
- \*Alteraciones perceptivas mixtas 15%.
- \*Hiperactividad y déficit de atención 15%.
- \*Trastornos del aprendizaje 18%.

Los progresos en el manejo de la hipoxia y asfixia neonatal pueden contribuir significativamente a disminuir la morbilidad hacia el año 2030 (65,66). La HT ha demostrado cambios significativos en el neurodesarrollo en los niños con antecedentes de encefalopatía hipóxica isquémica moderada (HIE), y no tanto en la forma severa (65,66).

El daño terciario en las neuronas que incluye el déficit de mielina, reduce la plasticidad cerebral y altera el número de células nerviosas, persistiendo por meses o años luego del insulto inicial (66,67). Los mecanismos potenciales de estos efectos, incluyen a los oligodendrocitos, el compromiso de la neurogénesis y del crecimiento axonal, y una alteración en la sinaptogénesis (66).

Las lesiones en la sustancia gris se asocian con alteraciones del desarrollo motor, las cuales están directamente relacionadas con la asfixia (68). Los estudios publicados han demostrado que luego del manejo con HT se observa un mejor seguimiento motor entre los 18 meses a los 24 meses, cuando éste manejo fue iniciado en forma temprana y en mayor proporción si antes de las 3 horas del nacimiento (68,69,70).

## 4.1 FACTORES DE RIESGO.

El examen neurológico neonatal luego del manejo con HT puede ayudar a determinar factores pronósticos, en ausencia de tratamiento sedante como:

- Haber presentado crisis epilépticas durante el manejo con HT.
- Presencia de alteración del estado de conciencia posterior al manejo con HT.
- Tono muscular disminuido posterior al manejo con HT.
- Reflejos o reacciones reflejas del recién nacido alteradas (65,67,68).

La EHI continúa siendo un factor de riesgo independiente para el retardo en el neurodesarrollo, y este aumenta cuando se acompaña de hemorragia intracerebral (69,71). La encefalopatía hipóxica severa se relaciona con retardo en el desarrollo psicomotor a los 18 meses de vida evaluados con la Escala de Bayley III, o la AQS 3 (71,72). La resonancia magnética cerebral (RMC) tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 91%, como predictor del neurodesarrollo, en combinación con presencia de anormalidades cuando se realizan las escalas referidas para el seguimiento de los niños manejados con HT (71,72).

La ecografía cerebral permite identificar lesiones grandes en el periodo pre HT, pero no alteraciones en la sustancia blanca en el seguimiento. La RMC es el examen pronóstico para el seguimiento (67).

Tanto un EEG como un aEEG post terapia con hipotermia normales, están asociados con un buen seguimiento en el neurodesarrollo. Un EEG anormal en las primeras 24 a 48 horas, es altamente predictivo de neurodesarrollo adverso. Un aEEG con un trazado plano, bajo voltaje continuo, y patrón de estallido supresión, está relacionado con pobre pronóstico del neurodesarrollo (67).

## 4.2 SEGUIMIENTO Y DETECCIÓN PRECOZ DE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO.

Se debe participar activamente en la atención del recién nacido con EHI, pues constituye una población de alto riesgo, siendo importante la idoneidad al examinar, evaluar y detectar problemas motores, de aprendizaje, de conducta, y los trastornos neurosensoriales luego del manejo con hipotermia terapéutica, correlacionándose la precocidad del manejo con HT con el pronóstico (68,70).

A pesar de no existir estudios robustos de seguimiento de alto riesgo neurológico, existen varias publicaciones que evidencian desenlaces específicos en alteraciones del neurodesarrollo. En una corte de 72 pacientes en 7 años de seguimiento, 8% de los bebés fallecieron durante la hospitalización, entre el 40-50% presentaron algún retardo en el neurodesarrollo, el 37% presentaron retardo en el desarrollo del lenguaje y un 32% déficit cognitivo. Se presentó el mayor compromiso del neurodesarrollo en las encefalopatías severas (72). En 75 niños elegibles de cuatro centros del Reino Unido, a quienes se les realizó escala de Bayley III, el 29% presentaron alteraciones en el neurodesarrollo, y de este grupo el 98% presentaron anomalías en la resonancia magnética cerebral. Los niños que presentaron alteraciones severas en las neuroimágenes se relacionaron con grados severos de parálisis cerebral (72).

### 4.2.1 CONSULTA DE SEGUIMIENTO.

A la salida de la unidad neonatal, el recién nacido deberá asistir a una consulta de seguimiento de alto riesgo, donde deberá ser valorado inicialmente por neonatología y/o pediatría, neurología pediátrica y fisioterapia. El seguimiento en el programa de alto riesgo debe realizar un énfasis en su evolución neurológica, y no reemplaza el seguimiento pediátrico de rutina.

El seguimiento en los primeros dos años de vida realizado por el grupo interdisciplinario, puede variar según las alteraciones detectadas al examen físico y las alteraciones presentes en el neurodesarrollo, las cuales pueden ameritar evaluaciones con intervalos de menor tiempo por neuropediatría. Los niños sin alteraciones en la resonancia magnética cerebral y con una valoración del neurodesarrollo normal, tienen un alto valor predictivo para un desarrollo cognitivo normal (73,74).

El seguimiento debe incluir:

- Valoración pediátrica bimensual hasta el año de edad; luego trimestral el segundo año; cada 4 meses el tercer año; y semestral hasta los 6 años.



- Valoración por neurología pediátrica antes del egreso de la unidad neonatal; luego a los 4, 8,12,18 meses, 24 meses, 3 años, 4 años, 5, 6 y 7 años.
- Valoración por fisiatría a los 4, 8,12, 18 meses, 24 meses, y 3 años.
- Valoración por el grupo de terapia física, ocupacional, del lenguaje, y psicología, de acuerdo a las alteraciones evidenciadas al examen del neurodesarrollo.
- La evaluación de los desenlaces se establece durante el seguimiento y con la aplicación de escala de desarrollo a los 12, 24 y 36, 48, y 60 meses (Anexo).
- La Valoración auditiva debe realizarse entre los 4 a 10 meses, con potenciales auditivos de estado estable o de alta frecuencia.
- Se debe realizar valoración por oftalmología pediátrica durante el primer año de vida.

En aquellos casos en que se considere necesario, se indicará la realización de una resonancia magnética cerebral, según el criterio del grupo interdisciplinario.

Los datos de los pacientes que ingresan al programa deben consignarse en una base de datos alimentada con la información obtenida en las valoraciones secuenciales durante la consulta del programa del seguimiento de alto riesgo.

#### 4.3 SIGNOS DE ALERTA SUGESTIVOS DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA.

Los signos de alerta de disfunción neurológica se deben buscar en el seguimiento. Estos incluyen:

##### **-Primer al 3er mes de edad.**

- Comportamiento estereotipado, pobreza de movimientos o movimientos excesivos y desorganizados.
- Irritabilidad persistente.
- Hipotonía: Dificultad de mantenerse en diferentes posturas de acuerdo a la edad.

##### **-Tres a 6 meses de edad.**

- Ausencia de sonrisa social a los tres meses.
- Evidencia de compromiso visual.
- Falta de respuesta a estímulos auditivos.
- Inclusión de pulgares.
- Pobre control cefálico después de los tres meses de edad: Hipotonía.
- Hiperextensión de la cabeza, cuello y extremidades: Hipertonía.
- Hiperreflexia músculo tendinosa.
- Dificultad para realizar giros luego del quinto mes.

**-Seis a 9 meses.**

- Bajo tono muscular: Tono de la línea media disminuido (cabeza y tronco) combinado con un tono distal aumentado.
- Hipertonía: Piernas o brazos rígidos por el aumento del tono.
- No sedestación a los 8 meses.
- No agarra objetos.

**-Nueve a 12 meses.**

- Dificultades en alimentación: Debido a succión y deglución deficientes, reflejo de vómito exacerbado.
- Hipotonía muscular.
- Hipertonía de tronco y extremidades.
- Ausencia del reflejo de paracaídas luego del 10° mes.
- Ausencia de bisílabos luego del octavo mes.
- Ausencia de interés por el medio a cualquier edad.

**-Doce a 18 meses.**

- Ausencia de lenguaje gestual a los 12 meses.
- Ausencia de palabra frase luego de los 18 meses.
- Detención en la adquisición de pautas madurativas.
- Falta de aparición del juego simbólico.
- Ausencia de Marcha.

**-A los 24 meses.**

Se deben realizar examen neurológico y del neurodesarrollo detallados para detectar o descartar alteraciones. La utilización de escalas específicas del neurodesarrollo puede servir para identificar anormalidades como:

- Parálisis cerebral: Compromiso motor no progresivo, alteraciones del tono muscular, posturas, alteración en los reflejos y destrezas motoras.
- Retardo global del desarrollo: Retardo en dos o más dominios como motor, cognitivo, del lenguaje o en autoayudas.

#### 4.4 ESCALAS DE SEGUIMIENTO DEL NEURODESARROLLO.

Los trastornos del desarrollo infantil constituyen un reto para los diferentes niveles de atención médica debido a que requieren:

- Reconocimiento precoz.
- Evaluación apropiada.
- Diagnóstico certero.
- Implementación de intervenciones necesarias y predicción de la evolución final.

Las escalas de neurodesarrollo, diseñadas para identificar riesgo de retraso del desarrollo, deben reunir ciertos atributos que permitan su aplicación:

-Permitir cuantificar el nivel de habilidades estableciendo un cociente de desarrollo.

-En el caso de confirmar la presencia de retraso, o de una desviación en el desarrollo, es necesario completar el proceso para caracterizar la enfermedad y orientar el tratamiento.

A continuación, las escalas más utilizadas:

##### **Escala neonatal red neuroconductual (NNNS): evaluación en unidad neonatal.**

El componente neurológico incluye tono activo y pasivo, reflejos primitivos, y elementos que reflejan la integridad del sistema nervioso central y la madurez del neonato. Adaptada de la escala de evaluación del comportamiento neonatal (NBAS). El examen se debe realizar en los recién nacidos estables. No es apropiada para neonatos menores de 30 semanas de edad gestacional, pudiéndose utilizar hasta las 40 semanas de edad corregida. El examen tiene validez predictiva para la presencia de parálisis cerebral, alteraciones neurológicas, y enfermedades con riesgo de alteración neurológica (75).

##### **Evaluación neurológica amiel-tison (ATNA).**

Desde el mes de nacimiento hasta el año tiene evidencia "moderada" de confiabilidad entre evaluadores. Se requiere de una interpretación cuidadosa al predecir resultados futuros (76).

##### **Examen neurológico infantil de hammersmith (HINE).**

Para los bebés entre 2 meses y 2 años, tiene una validez predictiva para el examen motor (76).

### **Batería internacional neurológica infantil (INFANIB).**

Para realizar en lactantes y pre escolares. Integra fácilmente las evaluaciones periódicas de seguimiento de los lactantes de alto riesgo. Un resultado normal no garantiza un examen neurológico normal en el futuro, dado que la sensibilidad no es lo suficientemente alta. El uso adecuado de INFANIB, es para identificar a aquellos bebés que probablemente se beneficien de una intervención temprana de manera oportuna (76).

### **Escala de Bayley III.**

Para realizar en lactantes desde los 3 meses hasta la edad preescolar. Es una escala de evaluación completa. Incluye diferentes aspectos como motor, del lenguaje, cognitivo, social adaptativo y escala de cuidadores. Los subtests se pueden aplicar en forma independiente, y pueden ayudar en la evaluación específica de diferentes áreas del desarrollo (72,73,76).

### **Escala ASQ 3.**

Para realizar en niños de 2 meses hasta los 5 años de edad. Evalúa la comunicación, motricidad fina, motricidad gruesa, resolución de problemas y relaciones interpersonales. Se ha implementado en distintos escenarios presencial y en forma digital. Adicionalmente se ha medido la validez concurrente del ASQ, tomando como referencia el Bayley III, y la sensibilidad y especificidad fueron de 73% y 81% respectivamente. Estas aumentan al aumentar la edad, de tal forma que a los 18 meses tiene una mejor sensibilidad y especificidad en los diferentes dominios. Está disponible y validada en español (72,76). La herramienta de diagnóstico correcta depende del objetivo de la evaluación con la escala, aspectos específicos del desarrollo que se quieran conocer, y disponibilidad de tiempo.

En el seguimiento de los 18 a los 24 meses, en los recién nacidos con EHI, manejados con HT, el examen clínico y del neurodesarrollo, pueden ser indicadores de alteración del neurodesarrollo. Al realizar escala de neurodesarrollo (Bayley II y III), el 33% presentaban alteraciones en el neurodesarrollo, el 5,5% parálisis cerebral el 1,8% alteraciones visuales, y el 1,8% alteraciones auditivas (77,78).

De los pacientes manejados con HT que presentaron parálisis cerebral (PC), el 96% presentaban un coeficiente intelectual (CI) menor del 70%. De los que no presentaban PC, 31% presentaban un CI entre 70-80%, y de los pacientes con CI por encima de 80, un 28% recibieron servicios de soporte educativo. En cuanto al seguimiento de estos niños relacionado con desarrollo cognitivo, de conducta y de seguimiento escolar, los datos son limitados actualmente (78). Estudios de alto riesgo neonatal reportan correlación variable entre la evolución del neurodesarrollo, y los resultados en el desarrollo escolar. Existen hipótesis de una fuerte asociación entre el compromiso neuromotor temprano y el compromiso cognitivo posterior (78,79). Un 7% de los pacientes presentaron trastornos comportamentales, y un 8% presentaron dificultades perceptuales motoras, de la comprensión de lenguaje, de lectura y en matemáticas (79,80).

#### 4.4 EDUCACIÓN.

Es importante brindar educación al grupo familiar, sobre las secuelas que se pueden presentar y sobre la necesidad del seguimiento estricto. Se deben dar indicaciones sobre el manejo del bebé y la adhesión a las pautas en la consulta de seguimiento, y sobre la realización de terapias interdisciplinarias cuando sean necesarias. Es importante responder todas las inquietudes que tengan los padres, por parte del grupo de seguimiento.

## 5.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- (1) Endrich O, Rimie C, Zwahlen M, et al. Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD Coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational Study at a Swiss Tertiary Care Center on Routinely Collected Health Data from 2012-2015. *Plos One* 2017; 12(1): e0170691.
- (2) Moshiro R, Mdoe P and Perlman JM. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation. *Frontiers in Pediatrics*; 2019, 7:489.
- (3) Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health*; 2018, 285-291.
- (4) Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, et al. Is perinatal asphyxia predictable?. *BMC Pregnancy and Childbirth*; 2020, 20:186
- (5) Natarajan G, Laptook A, Shankaran S. Therapeutic Hypothermia: How can we optimize this Therapy to further improve outcomes?. *Clin Perinatol*. 2018; 45(2): 241-255.
- (6) Jacobs SE, Berg M, Hunt R et al. Cooling for Newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1:CD 003311.
- (7) Carreras N, Alsina M, Alarcon A et al. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2018;94:251-7.
- (8) Lemyre B, Ly Linh, Chau V et al. Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. *Paediatrics and child health*. 2017;22(5):264-268.
- (9) Wassink G. Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, (2015). Vol 20:109-110.
- (10) Berube, M. W. Opioid and benzodiazepine use during therapeutic hypothermia in encephalopathic neonates. *Journal of Perinatology*, (2020). Vol 40:79-88.
- (11) Wood T, T. M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 87-96. (2015). Vol 20:87-96.
- (12) Vega L, B. H. Corrected QT interval during therapeutic hypothermia in hypoxic ischaemic encephalopathy. *An Pediatric* (2016). Vol 85:312-7.
- (13) Bhagat, I. Multiple Organ Dysfunction During Therapeutic Cooling of Asphyxiated Infants. *Neoreviews* . (2019). Vol 20(11): 653-660.
- (14) O'Dea, M. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *frontiers in pediatrics* . (2020). Vol 8 Article 239.
- (15) Giesinger RE, B. L. Hypoxic-Ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: the hemodynamic perspective. *J Pediatr*. (2017). 180:22-30.

- (16) Pang AR, A. M. Optimizing hemodynamic care in neonatal encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. (2020). Vol 25.
- (17) Nilkant Phad. What Inotrope and Why? *Clin Perinatol*. (2020). Vol 47:529-547.
- (18) Spoljaric, A., Seja, P., Spoljaric, I., Virtanen, M., Lindfors, J., Uvarov, P., Puskarjov, P Et al. Vasopressin excites interneurons to suppress hippocampal Network activity across a broad span of brain maturity . *Poc.Natl.Acad.Sci*, 114 PANS (2017).114(50):10819-10828.
- (19) Bozkurt O, Yucesoy E, et al. Acute Kidney Injury in Neonates with Perinatal Asphyxia Receiving Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol* 2020.doi:10.1055/s-0039-1701024.
- (20) Amanda F, Yuan MT. Brain Injury in Neonatal Hypoglycemia A Hospital-Based Cohort StuMei-Hong Gu, *Clin Med Insights Pediatr*. 2019. Vol 13. Doi: 10.1177/1179556519867953.
- (21) Erin E. Spies DO, Suzanne L. Lababidi BS Early Hyperglycemia Is Associated With Poor Gross Motor Outcome in Asphyxiated Term Newborns. *Pediatrics Neurol* 2014; Vol 50: 586-590.
- (22) Ojha S, Dorling J. Optimising nutrition during therapeutic hypothermia *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 May; 104(3): F230–F231.
- (23) D'Amato-Gutiérrez M, Uribe AF, Serrano C. Sepsis and Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of Neurology & Stroke*.2016. Vol 4(2).00124.
- (24) Nair J ,Kumar, J. N. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children*. (2018). Vol 5:99.
- (25) Juul SE, Bryan A, Comstock A. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial – Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology* 2018. Vol 113:331-338.
- (26) Peng S, Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. Does Near Infrared Spectroscopy Identify Asphyxiated Newborns at Risk of Developing Brain Injury during Hypothermia Treatment? *Am J Perinatol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Sep 20];32(6):555–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25594221/>
- (27) Shellhaas RA, Thelen BJ, Bapuraj JR, Burns JW, Swenson AW, Christensen MK, et al. Limited short-term prognostic utility of cerebral NIRS during neonatal therapeutic hypothermia. *Neurology* [Internet]. 2013 Jul 16 [cited 2020 Sep 20];81(3):249–55. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31829bfe41>
- (28) Tekes A, Poretti A, Scheurkogel MM, Huisman TAGM, Howlett JA, Alqahtani E, et al. Apparent diffusion coefficient scalars correlate with near-Infrared spectroscopy markers of cerebrovascular autoregulation in neonates cooled for perinatal hypoxic ischemic injury. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Sep 20];36(1):188–93. Available from: <http://www.ajnr.org/cgi/doi/10.3174/ajnr.A4083>
- (29) Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. Vol. 85, *Early Human Development*. Elsevier; 2009. p. 77–84.
- (30) Toet MC, Lemmers PMA, Van Schelven LJ, Van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: Their relation to outcome. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2020 Sep 20];117(2):333–9.

Available from:<https://pediatrics.aappublications.org/content/117/2/333>

- (31) Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85:287–93.
- (32) Lemmers PMA, Zwanenburg RJ, Benders MJNL, De Vries LS, Groenendaal F, Van Bel F, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: Does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res [Internet]*. 2013 Aug 31 [cited 2020 Sep 20];74(2):180–5. Available from:<https://www.nature.com/articles/pr201384>
- (33) Dix LML, Van Bel F, Baerts W, Lemmers PMA. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. *Pediatr Res [Internet]*. 2013 Nov 13 [cited 2020 Sep 20];74(5):557–63. Available from: <http://www.nature.com/articles/pr2013133>
- (34) Bruns N, Moosmann J, Münch F, Dohna-Schwake C, Woelfle J, Cesnjevar R, et al. How to Administer Near-Infrared Spectroscopy in Critically ill Neonates, Infants, and Children. *J Vis Exp [Internet]*. 2020 Aug 19 [cited 2020 Sep 20];(162):61533. Available from: [www.kompetenznetz-ahf.de](http://www.kompetenznetz-ahf.de)
- (35) Garvey AA, Dempsey EM. Applications of near infrared spectroscopy in the neonate. Vol. 30, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 209–15.
- (36) Garvey A, Kooi E, Smith A, Dempsey E. Interpretation of Cerebral Oxygenation Changes in the Preterm Infant. *Children [Internet]*. 2018 Jul 9 [cited 2020 Sep 20];5(7):94. Available from: [/pmc/articles/PMC6069134/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069134/?report=abstract)
- (37) Myers RE. Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. *Adv Neurol [Internet]*. 1975 Jan 1 [cited 2020 Sep 20];10:223–34. Available from: <http://europepmc.org/article/MED/238372>
- (38) Guan B, Dai C, Zhang Y, Zhu L, He X, Wang N, et al. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(6):469–75.
- (39) Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, Bosemani T, Cristofalo E, Tekes A, et al. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J Perinatol [Internet]*. 2016 Mar 1 [cited 2020 Sep 20];36(3):202–6. Available from: [/pmc/articles/PMC4767581/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767581/?report=abstract)
- (40) Ilves P, Lintrop M, Metsvaht T, Vaheer U, Talvik T. Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr [Internet]*. 2004 Apr [cited 2020 Sep 20];93(4):523–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1080/08035250410024745>
- (41) Liu J, Cao H-Y, Huang X-H, Wang Q. The Pattern and Early Diagnostic Value of Doppler Ultrasound for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. [cited 2020 Sep 20]; Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article/53/5/351/1668569>
- (42) Wu TW, Tamrazi B, Soleymani S, Seri I, Noori S. Hemodynamic Changes. During Rewarming Phase of Whole-Body Hypothermia Therapy in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr [Internet]*. 2018 Jun 1 [cited 2020 Sep 20];197:68–74.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/consultaremota.upb.edu.co/29571928/>
- (43) Miller E, Daneman A, Doria AS, Blaser S, Traubici J, Jarrin J, et al. Color Doppler MUS of normal cerebral venous sinuses in neonates: A comparison with MR venography. *Pediatr Radiol*. 2012;42(9):1070–9.



- (44) Hellström-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. Vol. 23, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 175–82.
- (45) Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE, et al. American Clinical Neurophysiology Society Standardized EEG Terminology and Categorization for the Description of Continuous EEG Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Oct 1];30(2):161–73. Available from: <http://journals.lww.com/00004691-201304000-00009>
- (46) Shah NA, Wusthoff CJ. How to use: Amplitude-integrated EEG (aEEG) [Internet]. Vol. 100, *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*. BMJ Publishing Group; 2015 [cited 2020 Oct 2]. p. 75–81. Available from: <https://ep.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2013-305676>
- (47) Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project [Internet]. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Oct 1]. p. 1078–97. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769149>
- (48) Abend N, neurophysiology CW-J of clinical, 2012 undefined. Neonatal seizures and status epilepticus. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2020 Oct 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463810/>
- (49) Boylan GB, Kharoshankaya L, Mathieson SR. Diagnosis of seizures and encephalopathy using conventional EEG and amplitude integrated EEG. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2020 Oct 1]. p. 363–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640291000187>
- (50) Sant’Anna G, Laptook AR, Shankaran S, Bara R, McDonald SA, Higgins RD, et al. Phenobarbital and temperature profile during hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Oct 16];27(4):451–7. Available from: </pmc/articles/PMC3530920/?report=abstract>
- (51) Dizon MLV, Rao R, Hamrick SE, Zaniletti I, Digeronimo R, Natarajan G, et al. Practice variation in anti-epileptic drug use for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy among regional NICUs. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019 Feb 27 [cited 2020 Oct 16];19(1):67. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-019-1441-7>
- (52) Harikrishnan V, Miall L, Venkatachalam G. G216(P) A 5-year experience of using levetiracetam, (Keppra) to control neonatal seizures in a regional neuroscience nicu. In: *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. BMJ; 2019 [cited 2020 Oct 16]. p. A88.1-A88. Available from: [https://adc.bmj.com/content/104/Suppl\\_2/A88.1](https://adc.bmj.com/content/104/Suppl_2/A88.1)
- (53) Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Oct 16];23(3):183–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433814/>
- (54) Glass HC, Soul JS, Chu CJ, Massey SL, Wusthoff CJ, Chang T, et al. Response to antiseizure medications in neonates with acute symptomatic seizures. *Epilepsia* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Oct 16];60(3):e20–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790268/>
- (55) Favié LMA, Huitema ADR, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Lidocaine as treatment for neonatal seizures: Evaluation of previously developed population pharmacokinetic models and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Oct 16];86(1):75–84. Available from: </pmc/articles/PMC6983510/?report=abstract>

- (56) Lemus-Varela MDL, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII consenso clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal [Internet]. Vol. 17, NeoReviews. American Academy of Pediatrics; 2016 [cited 2020 Oct 16]. p. e554–67. Available from: <http://www.nymc.edu/>
- (57) Orgado JM. Estrategias de neuroprotección en el recién nacido. An Pediatr Contin [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2020 Oct 16];12(2):85–9. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-estrategias-neuroproteccion-el-recien-nacido-S169628181470174X>
- (58) Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. Epilepsia [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Oct 22];57(12):2019–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13596>
- (59) Chatziioannidis I, Chouchou P, Nikolaidis N. Is brain death diagnosis in newborns feasible? Hippokratia [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Oct 16];16(4):308–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23935308>
- (60) De Vries LS, Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury [Internet]. Vol. 52, Neuroradiology. Springer; 2010 [cited 2020 Oct 12]. p. 555–66. Available from: </pmc/articles/PMC2872019/?report=abstract>
- (61) Lucke AM, Shetty AN, Hagan JL, Walton A, Stafford TD, Chu ZD, et al. Early proton magnetic resonance spectroscopy during and after therapeutic hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Radiol [Internet]. 2019 Mar 28 [cited 2020 Oct 16];49(7):941–50. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-019-04383-8>
- (62) Barta H, Jermendy A, Kolossvary M, Kozak LR, Lakatos A, Meder U, et al. Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. BMC Pediatr [Internet]. 2018 Sep 15 [cited 2020 Oct 16];18(1):1–11. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12887018-1269-6>.
- (63) Arrowsmith C.H; Bountra C; Fish P; Lee K; Schapira M. Epigenetic protein families: A new frontier for drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11: 384–400.
- (64) Lakatos A, Kolossvary M, Szabo M et al. Neurodevelopmental effect of intraneal hemorrhage observed in hypoxic ischemic brain injury in hypothermia-treated asphyxiated neonates and MRI study. BMJ Pediatr. 2019;19:430–41.
- (65) Dekkers L, Janssen A, Steiner C et al. Individual longitudinal neurodevelopmental trajectories of children treated with hypothermia for perinatal asphyxia from 3 months to 5 years of age. Research in Developmental Disabilities. 2020. doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103659.
- (66) Nair J, Kunar V. Current and emerging therapies in the management of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates. Children. 2018;5:99–106.
- (67) Burton V, Gerner G, et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2 years neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. BMC Neurology. 2015;15:209–12.
- (68) Liuw W, Yong Q, Wei H et al. Systematic review. Prognostic value of clinical test in neonates with HIE with therapeutic hypothermia: A systematic review and meta-analysis. Systematic Review. 2020;11:33–44).
- (69) Anrani F, Kwan S, Gillaume G, et al. Early imaging and adverse neurodevelopment outcome in asphyxiated newborns treated with hypothermia. Pediatrics Neurology. 2017; 4:25–31.

- (70) Guillot M, Philippe M, Miller E et Als Influence timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months infants with HIE: a retrospective cohort study, *BMJ pediatrics* 2019;3:e00-442).
- (71) Dekkers L, Janssen A, Steiner C et als. Individual longitudinal neurodevelopmental trajectories of children treated with hypothermia for perinatal asphyxia from 3 months to 5 years of age. *Research in Developmental Disabilities*. 2020 doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103659.
- (72) Tharmopopatty P, Crrisholm P, Varsame M, In clinical practice cerebral MRI in newborns is highly predictive of neurodevelopment outcome after therapeutic hypothermia. *Eur J Ped Neurol*. Doi.org/10.1016/J.ejpn 2019.12.018).
- (73) Procianoy R, Corso A, Schoenardie B et Al. Outcome and feasibility after seven years of therapeutic hypothermia in southern Brazil. *Amer J Perinatol* 2019. doi.org/10:1055/0039169230
- (74) Procianoy R, Corso A, Longo M. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes in a Brazilian cohort. *J materno-fetal & neonatal medicine*. 2019;32:27-34.
- (75) Loester, B. M., Andreozzi-Fontaine, L., Tronick, E., Bigsby, R. Assessment and Evaluation of the High Risk Neonate: The NICU Network Neurobehavioral Scale. *J. Vis. Exp.* 2014; (90), e3368, doi:10.3791/3368.
- (76) Goo, M., Tucker, K. and Johnston, L.M. Muscle tone assessments for children aged 0 to 12 years: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 2018; 60: 660-671.
- (77) Montaldo P, Lally P, Oliveira V et Als. Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild HIE a non-randomised cohort-study. *Arch Dis Child fetal neonatal* 2019;104:f515-f520).
- (78) Pappas A, Shaikaran S, McDonald S et Als. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2015;135:e624-e635.
- (79) Grass B, Schedegger S, Latal B et Als, Neurological improvement in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy predicts neurodevelopmental outcome at 18-24 months. *J Perinatol Med* 2020. doi: 10.1555/JPM 2019-0391).
- (80) Magdalena Schreglmann, Amy Ground, Brigitte Vollmer, Mark J. Johnson. Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta Paediatrica*. 2020; 109: 20-30.