



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

## Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica

D. Blanco<sup>a,\*</sup>, A. García-Alix<sup>b</sup>, E. Valverde<sup>c</sup>, V. Tenorio<sup>d</sup>, M. Vento<sup>e</sup> y F. Cabañas<sup>c</sup>,  
Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN)

<sup>a</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Recibido el 12 de julio de 2011; aceptado el 18 de julio de 2011

Disponible en Internet el 16 de septiembre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Encefalopatía  
hipóxico-isquémica;  
Hipotermia;  
Neuroprotección;  
Recién nacido

**Resumen** La estandarización de la hipotermia como tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal se apoya en la evidencia científica actual. El documento que se presenta a continuación ha sido realizado por los autores a petición de la Sociedad Española de Neonatología y pretende ser una «guía de estándares» para su aplicación clínica.

Se discuten los interrogantes que pueden surgir al pasar del estricto marco de los ensayos clínicos a la práctica clínica cotidiana: reconocimiento precoz de la encefalopatía clínica, criterios de inclusión y exclusión, hipotermia durante el transporte, modalidades de hipotermia (cerebral selectiva o sistémica) y efectos secundarios del tratamiento.

El tratamiento con hipotermia ha cambiado el pronóstico de los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica y nuestras decisiones de esfuerzo terapéutico. En este sentido, es de especial relevancia conocer el cambio del valor predictivo de la exploración clínica y de la electroencefalografía en los niños tratados con hipotermia.

Para mejorar la eficacia de este tratamiento neuroprotector, es necesaria una mejor identificación de los pacientes con daño cerebral potencialmente reversible. Nuevos biomarcadores de daño cerebral facilitarán esta tarea.

Todo niño tratado con hipotermia debe ser incluido en un programa de seguimiento para evaluar su neurodesarrollo.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drtblanco99@gmail.com (D. Blanco).

**KEYWORDS**

Hypothermia;  
 Hypoxic-ischaemic  
 encephalopathy;  
 Neuroprotection;  
 Newborn

### Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. standard guidelines for its clinical application

**Abstract** Standardisation of hypothermia as a treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is supported by current scientific evidence. The following document was prepared by the authors on request of the Spanish Society of Neonatology and is intended to be a guide for the proper implementation of this therapy.

We discuss the difficulties that may arise when moving from the strict framework of clinical trials to clinical daily care: early recognition of clinical encephalopathy, inclusion and exclusion criteria, hypothermia during transport, type of hypothermia (selective head or systemic cooling) and side effects of therapy.

The availability of hypothermia therapy has changed the prognosis of children with hypoxic-ischaemic encephalopathy and our choices of therapeutic support. In this sense, it is especially important to be aware of the changes in the predictive value of the neurological examination and the electroencephalographic recording in cooled infants.

In order to improve neuroprotection with hypothermia we need earlier recognition of to recognise earlier the infants that may benefit from cooling. Biomarkers of brain injury could help us in the selection of these patients.

Every single infant treated with hypothermia must be included in a follow up program in order to assess neurodevelopmental outcome.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa importante de daño neurológico agudo en el recién nacido (RN) a término o casi término. Su incidencia en países desarrollados es baja, afectando aproximadamente entre 1-3 casos x 1.000 RN vivos de edad gestacional  $\geq$  de 36 semanas. En nuestro entorno, un estudio reciente, ha observado una tendencia al descenso de esta incidencia en los últimos años, siendo para la EHI moderada y grave del 0,49 x 1.000<sup>1</sup>. En cualquier caso, entre 500 y 1.500 RN vivos por año en España presentarán una EHI significativa (moderada/grave) al nacer, con las importantes consecuencias de esta, tanto en términos de morbimortalidad neonatal como discapacidad neurológica a largo plazo. Este impacto en la salud infantil, junto con las implicaciones sociales y legales asociadas a esta agresión perinatal, hacen que esta entidad constituya un importante problema socio-sanitario<sup>2</sup>.

Durante todo el siglo xx no hemos tenido ninguna aproximación terapéutica específica que permitiese prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la agresión cerebral hipóxico-isquémica perinatal. El manejo de estos pacientes se restringía a aportar cuidados de soporte general, así como tratar las complicaciones asociadas y las crisis convulsivas<sup>3,4</sup>. Esta ausencia de tratamiento específico, para prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la agresión hipóxico-isquémica perinatal, dio lugar a que la Academia Americana de Pediatría considerase, en el año 2006, a la EHI como «una de las frustraciones clínicas no resueltas en la medicina neonatal contemporánea»<sup>5</sup>. Afortunadamente, en los últimos años, diversos ensayos clínicos<sup>6-8</sup> han mostrado que la reducción de la temperatura corporal en 3-4°C (hipotermia moderada) mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, iniciado precozmente (antes de las 6 h de vida) y mantenido

durante 72 h, es una intervención eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los niños que sobreviven tras una agresión hipóxico-isquémica perinatal.

La eficacia y la seguridad de la neuroprotección mediante la hipotermia así realizada se ratifican en 4 metanálisis independientes, uno de ellos una revisión Cochrane<sup>9-12</sup>, cuyas conclusiones finales afirman que esta intervención terapéutica es eficaz para reducir la prevalencia de muerte-discapacidad asociada a la EHI moderada-grave (NNT entre 6-9) y segura; sin riesgo relevante para el RN, siempre que se aplique siguiendo protocolos estrictos de enfriamiento y de recalentamiento, en unidades neonatales de nivel III (nivel de evidencia 1a). Un nuevo metaanálisis<sup>13</sup> actualiza los resultados de los anteriores con la incorporación de otros 5 nuevos ensayos clínicos, realizados en los últimos 4 años. Los datos acumulativos de 1.440 RN revelan un aumento de la certeza para el resultado principal (reducción de mortalidad y discapacidad mayor a los 18-24 meses) con respecto a la eficacia de la hipotermia ( $p < 0,00001$ ). Este metaanálisis, encuentra una disminución de la incidencia de parálisis cerebral, déficit visual severo, retraso cognitivo y psicomotor en el grupo tratado. También existen diferencias a favor de la hipotermia, pero sin alcanzar significación estadística, para el desarrollo de epilepsia, déficit auditivo severo y decisión de limitación del esfuerzo terapéutico (RR = 0,93).

A pesar de estos nuevos datos, todavía quedan importantes dudas por resolver, como, por ejemplo, si la hipotermia podría resultar beneficiosa para los niños con EHI leve, si podría ser eficaz cuando se inicia entre las 6-12 h de vida, si se mantendrá la mejoría observada en el neurodesarrollo de estos niños hasta la edad adulta o si es posible su aplicación en países con pobres recursos. Sin embargo, esperar a nuevos ensayos clínicos diseñados específicamente para responder a cada una de estas y otras cuestiones supondría negar la posibilidad de mejorar la supervivencia y reducir la discapacidad de miles de niños<sup>14</sup>.

La ausencia de recomendaciones por parte de organismos oficiales o sociedades científicas que apoyen explícitamente el uso clínico de esta opción terapéutica no ha sido impedimento, para que, sobre la base de la evidencia actual, el empleo de la hipotermia sea ya una realidad en muchas unidades neonatales<sup>15,16</sup>. Gracias a esta intervención, la EHI moderada y grave ha dejado de ser una entidad huérfana de terapéutica y constituye una urgencia neurológica debido a la necesidad de iniciar la hipotermia antes de las 6 h de vida<sup>2</sup>. Este documento, auspiciado por la Sociedad Española de Neonatología (SEN), tiene como objetivo ofrecer unas recomendaciones que sirvan en nuestro entorno para estandarizar la hipotermia como tratamiento de la EHI significativa.

### Etapas fisiopatológicas del daño cerebral hipóxico-isquémico. La ventana terapéutica

La neuroprotección con hipotermia, se sustenta en el concepto de la lesión secundaria al insulto hipóxico-isquémico como un proceso que se desarrolla y evoluciona en el tiempo. El daño hipóxico-isquémico es un proceso complejo que comienza con la agresión y que continúa durante el periodo de recuperación<sup>17</sup>. Este proceso consta de varias fases; inicialmente, y de forma inmediata tras la agresión, tiene lugar una despolarización celular hipóxica y un fracaso energético primario; es la denominada fase primaria del daño. En esta fase un número determinado de neuronas pueden morir por necrosis celular durante la situación aguda. Tras la reperusión, tiene lugar una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro (fase latente), pero tras esta, el metabolismo puede deteriorarse otra vez (fase de fracaso energético secundario)<sup>18,19</sup>. Es en esta última fase cuando se produce la muerte por necrosis y por apoptosis de los elementos celulares neurales.

La fase latente constituye un periodo durante el cual una intervención terapéutica puede potencialmente aminorar la lesión cerebral y, por ello, esta fase corresponde al periodo de «ventana terapéutica». La duración de esta fase tras la resucitación no es conocida en RN humanos y probablemente su duración dependerá de numerosos factores, incluyendo la gravedad de la agresión y su duración, y la presencia o concomitancia de factores de preconditionamiento o sensibilización. En modelos animales y en estudios realizados en humanos, su duración no es mayor de 6-15 h<sup>20,21</sup>. Esta fase latente que sigue a la reperusión es una fase aparentemente «silenciosa, tranquila», con una actividad electroencefalográfica suprimida, expresión de una fase de hipoperfusión y consumo reducido de oxígeno cerebral<sup>20</sup>, aunque acompañado de niveles normales de metabolitos celulares de alta energía en la espectroscopia por resonancia magnética<sup>18</sup>.

El final de la fase latente y el inicio de la fase de fallo energético secundario están marcados por el inicio de una fase de hiperperfusión cerebral que refleja una verdadera hiperperfusión «de lujo» y que contrasta con el fallo progresivo en el metabolismo oxidativo. La alteración en la función mitocondrial caracteriza a la fase de fallo energético secundario. En esta fase, el deterioro del metabolismo oxidativo puede extenderse varios días y comienza entre las 6 y las 15 h post-agresión<sup>20</sup>. En modelos animales hay una relación

**Tabla 1** Mecanismos de neuroprotección asociados a la hipotermia

- Reducción de la liberación de NO y excitotoxinas
- Disminución de la excitabilidad neuronal
- Disminución de la síntesis y liberación de neurotransmisores
- Disminución de la producción de radicales libres y peroxidación lipídica
- Disminución de la apoptosis por disminución de la actividad de la caspasa-3-like
- Inhibición de la liberación de glutamato
- Preservación de antioxidantes endógenos
- Mejoría de la síntesis proteica
- Preservación del N-acetilaspártato

dosis-respuesta entre la gravedad de la agresión hipóxico-isquémica y la magnitud de los cambios secundarios en el metabolismo energético cerebral<sup>22</sup>. También cuanto más grave es el fracaso energético secundario, más extenso es el daño histológico<sup>23</sup>. En RN humanos, la magnitud del fracaso energético durante esta fase se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad ulterior y la alteración del crecimiento cerebral al año y los 4 años de edad<sup>19,24,25</sup>. El déficit energético durante esta fase da lugar a un fracaso para mantener los gradientes iónicos transmembrana, la liberación de neuroaminoácidos al compartimento extracelular y la activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares en cascada y concomitantes que extienden y agravan el daño durante las horas siguientes y que conducen a una amplia, aunque no uniforme, distribución de muerte celular necrótica y apoptótica. En modelos animales de agresión hipóxico-isquémica esta fase se caracteriza por la aparición de convulsiones, edema citotóxico, acumulación de neuroaminoácidos excitatorios, génesis de radicales libres de oxígeno, alteración de la función mitocondrial y activación de mecanismos apoptóticos<sup>26-28</sup>. También en esta fase acontecen cambios en la disponibilidad de productos tróficos y en la activación del sistema inmunoinflamatorio<sup>29</sup>.

### Mecanismos de acción de la hipotermia

Se desconocen con exactitud los mecanismos que subyacen al efecto terapéutico de la hipotermia. El mecanismo principal parece ser la disminución del metabolismo cerebral (5% de reducción por cada grado centígrado de descenso en la temperatura cerebral), pero la hipotermia tiene una acción múltiple suprimiendo importantes vías de lesión que se activan en la fase latente (tabla 1). La hipotermia disminuye la formación de radicales libres de oxígeno, manteniendo el potencial de membrana mitocondrial en cultivo de miocitos<sup>30</sup>, y reduce la muerte celular programada o apoptosis (principal forma de muerte neuronal en el cerebro inmaduro)<sup>23</sup> más que la muerte celular por necrosis. Este importante efecto puede ser debido a que inhibe la actividad de la caspasa-3. Esta proteasa es crítica en la ejecución de la apoptosis, tanto por la vía intrínseca (liberación desde la mitocondria de factores proapoptóticos)<sup>31</sup>, como en la apoptosis activada desde la cascada inflamatoria por citocinas

e interleucinas (la llamada «vía extrínseca») de la muerte celular<sup>32,33</sup>.

La hipotermia podría tener también un papel importante en la disminución del daño neuronal mediado por la activación de los receptores del glutamato y N-metil-D aspartato. En el animal de experimentación, la hipotermia disminuye la actividad epileptiforme (*transients*) en la fase latente precoz, asociada a pérdida neuronal extensa en estriado e hipocampo mediada por glutamato, y reduce la amplitud pero no la frecuencia de las crisis en la fase tardía de fallo energético secundario<sup>34</sup>.

Conocer en qué punto de cada una de las diferentes cascadas de lesión el daño se hace irreversible para el tratamiento con hipotermia será la clave para mejorar nuevas estrategias de neuroprotección<sup>35</sup>.

Un aspecto que puede ser relevante en la práctica clínica es la observación en modelos animales de que la hipotermia, iniciada precozmente en la fase latente, prolonga el periodo de hipoperfusión tras la hipoxia-isquemia, disminuyendo el daño cerebral<sup>28</sup>.

### Neuroprotección con hipotermia cerebral tras la agresión hipóxico-isquémica

La temperatura cerebral es una importante variable biológica durante y tras la agresión hipóxico-isquémica. Mientras la hipertermia incrementa el deterioro neurológico precoz y la morbimortalidad neurológica en modelos animales y humanos<sup>36-39</sup>, una reducción de la temperatura cerebral de 3-4 °C, iniciada precozmente, tiene un claro efecto neuroprotector y previene o aminora el daño cerebral<sup>40-42</sup>.

La evidencia experimental muestra una mayor neuroprotección cuanto antes se inicie, durante la fase latente, el tratamiento con hipotermia. Cuando es iniciada precozmente y mantenida durante 72 h, mejora la recuperación electroencefalográfica y disminuye el edema citotóxico y la pérdida neuronal<sup>21</sup>. En un modelo animal se ha apreciado que si su inicio se retrasa hasta justo antes del inicio de las convulsiones tardías, solo se observa una neuroprotección parcial, que puede mejorarse ampliando el tiempo de duración de la hipotermia<sup>26</sup>. Cuando el retraso es mayor y la hipotermia se inicia tras el establecimiento de las crisis convulsivas, no se obtiene mejoría histológica ni neurofisiológica en el animal de experimentación<sup>27</sup>.

Se desconoce la duración óptima de la hipotermia para maximizar su efecto neuroprotector, pero sobre la base de lo observado en modelos experimentales se recomienda iniciarla lo antes posible y basándose en los ensayos clínicos controlados, mantenerla durante al menos 72 h<sup>6,7</sup>.

### Guía de estándares para la aplicación clínica de la neuroprotección con hipotermia

#### Identificación de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica candidatos a tratamiento con hipotermia

El término de EHI de origen perinatal señala la existencia de un trastorno de disfunción neurológica aguda producido por una privación de oxígeno o pobre perfusión tisular

durante el parto. Es por ello que para que este diagnóstico pueda ser establecido es preciso la presencia de indicadores que señalan la posible existencia de una asfixia periparto, junto con datos objetivos de afectación fetal.

#### Datos perinatales compatibles con situación de hipoxia-isquemia periparto

Los antecedentes obstétricos que señalan la existencia de riesgo de hipoxia-isquemia fetal son: un estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal y/o un pH patológico obtenido del cuero cabelludo del feto; la existencia de un evento hipóxico centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, exanguinación fetal) y la existencia de una distocia de parto.

#### Estado objetivo de afectación perinatal

Este es definido por un pH de cordón (o pH en la 1.<sup>a</sup> hora de vida en ausencia de pH de arteria de cordón umbilical)  $\leq 7,0$  o un déficit de bases  $\geq 16$ , un Apgar a los 5 min  $\leq 5$  y la necesidad de reanimación con presión positiva intermitente durante más de 10 min.

*Encefalopatía hipóxico-isquémica significativa (moderada o grave).* La presencia de encefalopatía clínica significativa (moderada/grave) es un criterio imprescindible, pues la hipotermia sólo ha demostrado un efecto beneficioso en estos grupos de neonatos con EHI.

En estos pacientes, solo en un 15-30% de los casos se reconoce un evento centinela claro, precipitante o condicionante de la situación de encefalopatía. Con frecuencia no están presentes o se han registrado todos los indicadores de hipoxia-isquemia perinatal, pero debe existir al menos uno de los indicadores sugestivos de hipoxia intraparto y el estado objetivo de afectación perinatal.

*Graduación clínica de la encefalopatía hipóxico-isquémica.* La evaluación clínica inicial del grado de encefalopatía no siempre es fácil, especialmente si el RN ha recibido medicación antiepiléptica o sedo analgesia. Son signos precoces sugestivos de encefalopatía significativa: el retraso en el inicio de movimientos respiratorios o la presencia de apnea tras la reanimación; la existencia de hipotonía y/o hipo actividad motora acusada; la presencia de convulsiones o patrones motores estereotipados y la dificultad para despertar ante estímulos nociceptivos.

Aunque la expresión clínica de la EHI traduce un espectro de gravedad variable, se ha diseñado una serie de escalas, más cualitativas que cuantitativas, que clasifican la gravedad de la EHI en distintos grados o estadios, basándose generalmente, en el deterioro del estado de alerta, la afectación o no de las funciones del tronco encéfalo y la presencia o no de convulsiones entre otros. La clasificación más utilizada es la clasificación de Sarnat<sup>43</sup>. Esta clasificación analiza el nivel de consciencia, el tono muscular, los reflejos, la existencia de convulsiones clínicas, la actividad autónoma y las características del EEG. Otras graduaciones semicuantitativas de la gravedad de la EHI son las clasificaciones de: Amiel-Tison<sup>44</sup>, García-Alix et al.<sup>45</sup> y la de Thompson et al.<sup>46</sup>.

*Electroencefalografía integrada por amplitud.* En el RN con EHI no tratado con hipotermia, la monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada por amplitud (EEGa), valorada según el método de

reconocimiento de patrones<sup>47,48</sup>, es el mejor predictor precoz (tan pronto como en las primeras 6 h de vida) de la evolución neurológica a los 18 meses. Por ello, el registro EEGa, valorado según el método de reconocimiento de patrones<sup>47</sup> o según el voltaje<sup>49</sup>, ha sido utilizado como criterio de selección en 2 de los principales ensayos controlados para examinar la eficacia de la hipotermia; tanto selectiva de la cabeza (Cool Cap), como corporal total (estudio TOBY). La clasificación de los registros EEGa según voltaje<sup>49</sup> es más sencilla para los clínicos menos expertos en la interpretación de los registros, pero patrones anormales, especialmente el patrón brote supresión, pueden ser falsamente valorados como normales, por artefactos que elevan el límite inferior del trazado por encima de los 5  $\mu$ V, excluyendo del tratamiento con hipotermia, a niños que se hubieran beneficiado de él<sup>50</sup>.

En la era prehipotermia, la normalización de la actividad de base en el registro EEGa en las primeras 24 h, y especialmente la recuperación de los ciclos vigilia/sueño antes de las 36 h de vida, mostró en los niños con EHI tener un importante valor predictivo de normalidad en el neurodesarrollo<sup>49,51-53</sup>. Sin embargo, 4 estudios recientes encuentran un importante cambio en el valor predictivo del EEG y del EEGa en los niños tratados con hipotermia<sup>50,53-55</sup>. Aunque 3 de ellos no utilizaron el estudio neurofisiológico como criterio de entrada en hipotermia, todos mantuvieron la monitorización durante el tiempo del tratamiento para evaluar la evolución de la actividad de base y la presencia de crisis convulsivas. En estos pacientes tratados con hipotermia, la persistencia de un trazado inactivo en el EEG a las 48 h se asoció consistentemente con mal pronóstico, pero otros grados de alteración del trazado mostraron un pronóstico más variable<sup>53</sup>. En un estudio realizado en neonatos tratados con hipotermia, el trazado EEGa en las primeras 6 h de vida mostró un valor predictivo positivo (VPP) del 54,8% y un valor predictivo negativo del 44,5%, para detectar evolución adversa<sup>50</sup>. Estos valores son claramente inferiores a los reportados en los neonatos con EHI no enfriados. Por otra parte, los neonatos con buena evolución en el neurodesarrollo pueden tardar en presentar un trazado con voltaje normal continuo o discontinuo incluso 36 h<sup>54</sup>. En el único estudio realizado en una cohorte de niños con y sin hipotermia, y que utilizó el EEGa como criterio de selección, un trazado EEGa normal a las 6 h de vida predijo buena evolución, con un VPP del 67% en los niños con EHI en normotermia y del 100% en los niños tratados con hipotermia. Por el contrario, la persistencia de trazados anormales (brote supresión [BS]; bajo voltaje [LV]; plano o inactivo [FT]), predijo evolución adversa con un VPP del 86% en los niños en normotermia, pero no así en el grupo de niños tratados con hipotermia (VPP sólo del 56%)<sup>55</sup>.

En el mismo estudio, todos los niños en normotermia que evolucionaron satisfactoriamente, normalizaron su EEGa antes de las 24 h, ampliándose este tiempo en los tratados con hipotermia hasta las 48 h<sup>55</sup>. Este dato tiene gran importancia ya que el EEGa ha sido utilizado en algunas ocasiones para la decisión de limitación del esfuerzo terapéutico en el niño con EHI grave; a la vista de estos resultados, en el niño con EHI en tratamiento con hipotermia, la persistencia de un registro de mal pronóstico a las 24 h no sería información suficiente *per se* para sustentar esta decisión. A las 36 h, la *odds ratio* (OR) de un trazado anormal para predecir una evolución adversa fue del 10,70 en normotermia

**Tabla 2** Recomendaciones para la reanimación del recién nacido con riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica

- Monitorización de temperatura y SatO<sub>2</sub>
- Iniciar reanimación con FiO<sub>2</sub> ambiente
- Colocar pulsioxímetro en muñeca derecha lo antes posible para control de SatO<sub>2</sub> y pulso (lectura fiable a los 90 s)
- Una vez conseguida ventilación y FC > 100: apagar el calor radiante
- Evitar: expansiones bruscas de volumen, hiperventilación, administración de bolos de bicarbonato y calcio
- Apagar incubadora de transporte

frente a solo el 1,70 en los niños con hipotermia. Dicho de otra forma, el inicio de ciclos vigilia/sueño a las 36 h predice consistentemente un buen pronóstico en el niño en normotermia pero, durante el tratamiento con hipotermia, este tiempo puede prolongarse hasta las 60 h, demostrando nuevamente, un punto de corte diferente en el tiempo para el niño sometido a hipotermia<sup>56</sup>.

En resumen, todos estos datos señalan que el tratamiento con hipotermia reduce la capacidad predictiva precoz del EEGa y que se necesita una monitorización más prolongada para obtener conclusiones pronósticas certeras.

## Manejo inicial del recién nacido asfíctico con riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica

### La reanimación

El objetivo de la reanimación en estos RN es restablecer lo más precozmente posible el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la liberación tisular de oxígeno y evitar situaciones o acciones que puedan agravar el daño cerebral hipóxico-isquémico. Aunque son necesarios más estudios sobre el manejo y el control de la temperatura durante la reanimación del RN asfíctico, a continuación se comentan algunos aspectos que se deben tener en cuenta (tabla 2).

1. Temperatura. La dependencia de la temperatura que muestran los mecanismos biológicos que conducen al daño cerebral tras la agresión hipóxico-isquémica y los efectos perjudiciales que puede tener la hipertermia en los niños con asfixia severa<sup>39</sup> sustentan algunas recomendaciones: *a*) el calor radiante debería ser apagado durante la reanimación, una vez establecida una ventilación y frecuencia cardíaca adecuada, en aquellos RN que requieran una reanimación avanzada y/o tengan un test de Apgar bajo (< 5) a los 5 min; *b*) también es conveniente apagar el calor de la incubadora de transporte y mantener la temperatura del RN monitorizada estrechamente para evitar tanto la hipertermia como la hipotermia moderada/profunda con efectos adversos que pueden anular los potenciales beneficios de la hipotermia<sup>57,58</sup>.
2. Oxígeno. Gracias a los resultados obtenidos de los estudios que comparan reanimación con oxígeno al 100% vs aire ambiente sobre el resultado de muerte, neurodesarrollo y daño oxidativo<sup>59</sup>, las nuevas recomendaciones ILCOR 2010<sup>60</sup>, reconocen como óptima una FiO<sub>2</sub> inicial del 21% en la reanimación del RN a término, con

ajustes posteriores en función de la  $\text{SatO}_2$  preductal y la frecuencia cardíaca.

La hiperoxia conduce al incremento del daño oxidativo. Los metaanálisis que han examinado la eficacia de aire ambiente vs oxígeno al 100% han encontrado una menor mortalidad en RN reanimados con aire ambiente, no mostrando diferencias en las secuelas neurológicas en el seguimiento<sup>61-63</sup>.

3. Bicarbonato. Es recomendable evitar las expansiones bruscas de volemia, y la administración de bolos de bicarbonato y calcio<sup>64</sup>.

Aunque las recomendaciones para el tiempo de respuesta a una adecuada reanimación establecen un tiempo límite de 10 min, los datos obtenidos por Laptook et al.<sup>65</sup> a partir de los resultados del ensayo NICHHD sugieren que puede ser admisible un tiempo mayor de reanimación en los niños que tendrán acceso a un tratamiento con hipotermia por la mayor probabilidad de presentar un buen pronóstico: el 76% de los niños sin enfriamiento con Apgar de 0 a los 10 min presentan un resultado adverso para el indicador principal (muerte o discapacidad), mientras que para los tratados con hipotermia la OR para este resultado es del 0,44.

## Periodo tras la reanimación

Si tras la reanimación neonatal el RN permanece en apnea o con esfuerzo respiratorio inestable o ineficaz y/o presenta signos francos de disfunción neurológica, debe ser ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Nosotros pensamos que cuando se prevea que puede ser candidato a hipotermia, se debe mantener su temperatura central entre 34-35°C hasta decidir su inclusión en programa de tratamiento. Si el nacimiento se ha producido en un hospital de nivel I-II, es preciso contactar con el hospital de referencia de nivel III que disponga de un programa de hipotermia y activar el traslado.

Los RN con esfuerzo respiratorio regular y eficaz y sin signos de encefalopatía aguda significativa se mantendrán ingresados en observación. La temperatura axilar se mantendrá en 36,5°C. Se realizará control de pH, gases, anión GAP, lactato y glucemia a los 30 y 60 min de vida. Si se dispone de equipo de EEGa (monitor de función cerebral), es conveniente iniciar la monitorización de la actividad electrocortical. La gravedad de la disfunción neurológica es crítica para establecer la gravedad de la EHI. Con el fin de conseguir establecer la gravedad de esta antes de las 6 h, recomendamos realizar evaluaciones de forma seriada. En los casos de importante disfunción neurológica, establecer la gravedad de la EHI es fácil y no plantea dudas. Mayor dificultad ofrece establecer la gravedad de EHI en los casos con disfunción neurológica moderada que aún no han presentado convulsiones. En estos casos, el clínico debe reevaluar varias veces al neonato (a la hora, 3 y 5 h) antes de estar seguro de que precisa hipotermia. Si la EHI resulta significativa en alguna de estas evaluaciones, se trasladará cuanto antes a la UCIN para iniciar programa de hipotermia o activar traslado a centro de referencia. Si a las 6 h de vida no se objetiva EHI significativa, se valorará observación en maternidad o permanencia en cuidados intermedios neonatales.

La temperatura debe vigilarse estrechamente mediante monitorización continua de la temperatura rectal o en su defecto axilar. El RN con EHI significativa muestra una importante tendencia al enfriamiento espontáneo<sup>66</sup>. Se debe evitar tanto la hipertermia como el sobreenfriamiento. Un solo episodio de temperatura central > 38°C puede tener efectos deletéreos sobre el SNC<sup>39</sup>.

En el RN con EHI significativa, es frecuente la necesidad de ventilación mecánica por depresión respiratoria y/o patología pulmonar. Uno de los objetivos es la normoventilación, ya que los cambios en la  $\text{PCO}_2$ , especialmente la hiperventilación, modifican el FSC. Se deben evitar tanto los episodios de hipoxia como de hiperoxia, que incrementa el daño oxidativo.

El posible compromiso hemodinámico y la disminución de la capacidad de autorregulación del FSC hacen especialmente importante el mantenimiento de una presión arterial media en el rango normal, evitando expansiones bruscas de volumen.

La hipoglucemia en estos pacientes ha mostrado tener un efecto deletéreo en cuanto a acentuación del daño cerebral, por lo que debe ser monitorizada de forma estrecha tras el nacimiento y mantenerla en rango normal.

Se recomienda restricción hídrica con aportes entre 40-50 cc/kg/día. Es preciso medir la diuresis por la posible afectación renal y SIADH con oligoanuria, sobrecarga hídrica e hiponatremia. Además, es necesario el control estrecho de las cifras de electrolitos, especialmente calcio y magnesio. La alteración de estos puede agravar o potenciar las frecuentes crisis convulsivas que presentan estos niños. El objetivo es mantener unas cifras de calcio total >7,0 mg/dl ( $\text{Ca}^{++} > 0,9$  mmol/l),  $\text{Mg}^+ > 1,6$  mg/dl,  $\text{Na}^+ 135-145$  y  $\text{K}^+ 3,5-4,5$  mEq/l.

Tanto la monitorización como los controles analíticos iniciales, irán encaminados a establecer el grado de encefalopatía y de la afectación multiorgánica asociada (hepática, miocárdica, renal, respiratoria, etc.).

La decisión de iniciar tratamiento con hipotermia está basada fundamentalmente en el grado de encefalopatía clínica, por lo que la vigilancia neurológica de estos niños debe ser muy estrecha. Si se dispone de un equipo de EEGa o monitor de función cerebral, un trazado de base anómalo (DNL, BS, CLV, plano/inactivo) ayudará en la selección de los candidatos a hipotermia<sup>47-51</sup>. El equipo de EEGa no es imprescindible; cuando se carece de este equipo, el inicio de hipotermia pasiva y el traslado a un centro de nivel III con programa de hipotermia están bien fundados en la presencia de claros antecedentes de asfixia perinatal junto con la presencia de disfunción neurológica significativa. Un EEGa normal no contraindica el inicio de la hipotermia si el neonato presenta disfunción neurológica significativa; hasta un 12% de los registros iniciales pueden ser mal interpretados, especialmente por observadores no expertos, y excluir del tratamiento a niños que podrían beneficiarse de él<sup>50</sup>. Por otra parte, registros inicialmente normales pueden empeorar entre las 3-6 h de vida y se ha descrito un 33% evolución adversa en niños con patrón (DNL) no tratados con hipotermia (PPV = 71%) y evolución favorable, en todos los niños con patrón DNL en las primeras 6 horas de vida tratados con hipotermia (PPV = 100%)<sup>55</sup>.

Dada la importancia de la valoración clínica, se debe evitar el uso de fenobarbital profiláctico y, en general, ser lo más restrictivos posible en el uso de los fármacos

depresores del SNC. Si el RN precisa sedación, se pueden utilizar dosis bajas cloruro mórfico ( $< 0,1 \text{ mg/kg/dosis}$ ) o fentanilo ( $1 \mu\text{g/kg/h}$ ). No se valorará el registro EEGa obtenido hasta 20 min después de la administración de un fármaco depresor del SNC. La clasificación del registro EEGa en un tiempo determinado considera el peor patrón observado en ese tiempo<sup>47-49,53-55</sup>.

## Criteros de exclusión para el tratamiento con hipotermia

Si bien los criterios de exclusión en los ensayos clínicos debían mantenerse rígidamente, ninguno de los criterios señalados en ellos puede ser considerado absoluto fuera del ámbito investigador. Aunque la eficacia de la hipotermia terapéutica no está probada en los grupos de pacientes que fueron excluidos (EG  $< 35$  semanas, malformación congénita grave, cromosomopatía, ecografía cerebral con lesión estructural, edad superior a las 6 h de vida al inicio de la hipotermia y necesidad de cirugía en los primeros 3 días de vida, etc.), la consideración en la práctica clínica de enfriar a un RN con EHI que pertenece a alguno de dichos grupos exige individualización y responsabilidad, teniendo siempre en cuenta la consideración de los padres acerca de lo oportuno de dicha terapia para su hijo. Algunos ejemplos de estas situaciones ya han sido descritos en la literatura: tratamiento con hipotermia de niños con EHI y cardiopatía congénita, con cromosomopatías (translocación y deleción del brazo largo de cromosoma 4) o la intervención de un niño con una fístula traqueoesofágica, manteniendo la hipotermia durante la intervención<sup>67</sup>.

En ocasiones, especialmente en los niños con EHI grave, puede ser difícil decidir si el tratamiento puede ser útil. Dado que algunos niños considerados gravemente afectados han respondido al tratamiento con hipotermia, parece razonable restringir la decisión de no iniciar o suspender este tratamiento solo a aquellos niños en que por su gran deterioro clínico global estén moribundos y se considere no iniciar o suspender los cuidados intensivos neonatales<sup>67,68</sup>. El cambio del valor predictivo de los estudios neurofisiológicos durante la hipotermia debe tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico<sup>55</sup>. Además, durante la hipotermia puede disminuir la capacidad predictiva del estado clínico de disfunción neurológica, y este conducir a un «falso mal pronóstico». Esta situación podría explicarse, al menos parcialmente, por la mayor necesidad de sedación de los niños en hipotermia o por el metabolismo más lento de los fármacos sedantes y anti-convulsivantes durante el tratamiento<sup>69</sup>. Los estudios de resonancia magnética (RM) mantienen la misma capacidad de predicción de secuelas que en los niños no tratados con hipotermia<sup>70</sup>.

La decisión de utilizar el tratamiento con hipotermia en otras situaciones clínicas diferentes de la EHI perinatal debe ser siempre discutida con los padres, teniendo en cuenta que el tiempo de ventana terapéutica puede cambiar en los distintos escenarios clínicos. Algunos hospitales han extendido sus criterios de inclusión para niños con colapso posnatal<sup>71,72</sup> y tratado a RN en situación de oxigenación y estado hemodinámico muy comprometidos con cardiopatía congénita sin diagnóstico prenatal<sup>67</sup>.

## Recomendaciones para el traslado

Debido a la necesidad de iniciar la hipotermia antes de las 6 h de vida, un aspecto crítico es la necesidad de establecer una rápida y bien ordenada actuación operativa tras el nacimiento del bebé con factores de riesgo de asfixia. La mayoría de los neonatos que desarrollan EHI nacen en hospitales sin UCIN o sin programas establecidos de hipotermia. Dado que la máxima eficacia terapéutica se obtiene cuanto antes se inicie la hipotermia moderada sostenida tras el nacimiento, y siempre dentro de las primeras 6 h de vida, se impone la necesidad de un traslado urgente del paciente con sospecha de EHI a los centros de referencia. Este estrecho marco temporal de oportunidad terapéutica, unas pocas horas de oro, ha motivado la propuesta de establecer un «código hipotermia» para el RN asfíctico<sup>2</sup>.

Si el nacimiento del RN se produce en un centro sin programa de hipotermia, se recomienda iniciar hipotermia pasiva (hipotermia natural que presentan los niños con EHI, manteniendo apagada la incubadora y cualquier fuente externa de calor) con monitorización continua de la temperatura rectal, hasta alcanzar y mantener la temperatura diana de  $33\text{-}34^\circ\text{C}$ . Tanto la temperatura rectal como la esofágica son buenos indicadores de la temperatura central cerebral<sup>73,74</sup>, pero ni la temperatura axilar ni la timpánica, se correlacionan de manera segura con la temperatura rectal<sup>75,76</sup>.

El mantenimiento de la hipotermia durante el traslado es un importante reto para el equipo de transporte. El RN con EHI es un niño generalmente muy grave con necesidad de cuidados intensivos y, hasta el momento, no se dispone de equipos sevocontrolados específicamente diseñados para conseguir un transporte seguro tanto para los miembros del equipo de transporte como para el RN<sup>77</sup>. Aproximadamente un tercio de los niños presentan sobreenfriamiento ( $< 32,5^\circ\text{C}$  de temperatura central) a su llegada al centro de referencia<sup>78-80</sup>, especialmente si se utilizan medios adicionales de enfriamiento (botellas de agua, packs fríos, ventiladores) sin monitorización de la temperatura rectal<sup>80</sup>. El riesgo potencial de sobreenfriamiento con esta estrategia se ve compensado por una anticipación media del tratamiento de  $4,6 \pm 1,8 \text{ h}$ <sup>80</sup>.

## Recomendaciones generales de actuación para el traslado

Evitar retrasos: cuando se considere que el RN es tributario de hipotermia, es preciso trasladarlo sin demora al centro de referencia con programa de hipotermia. Ello exige contactar sin dilación y mantener la comunicación tanto con el centro de referencia como con el centro coordinador del transporte. Informar a los padres de las razones y la necesidad del traslado: los padres y familiares deben ser informados de que el traslado del niño se debe a que este puede beneficiarse de esta novedosa terapia para la potencial agresión cerebral acontecida perinatalmente. Si existen dudas de su indicación, debe señalarse que su hijo será mantenido ligeramente enfriado ( $34,5\text{-}35^\circ\text{C}$ ), con el objetivo de evitar el efecto nocivo de la hipertermia<sup>32</sup> hasta que alcance el centro de referencia, donde será revaluado como posible candidato al tratamiento. Si el estado clínico

del RN traduce una clara EHI significativa, una vez revaluado por el equipo de transporte y tras nueva comunicación con el hospital receptor, se iniciará o mantendrá el tratamiento con hipotermia a 33,5-34 °C. Todo padre tiene el derecho de ser informado sobre esta opción terapéutica y decidir la aceptación del traslado de su hijo a un centro de referencia en caso de ser este necesario<sup>67</sup>.

En cuanto al consentimiento informado, una opción es considerar la hipotermia como un estándar de tratamiento que no necesita ninguna intervención quirúrgica para su aplicación y, por tanto, no necesita consentimiento informado escrito, siendo válido el «asentimiento» informado. Este consiste en informar verbalmente de que se va a aplicar el tratamiento y de sus ventajas y limitaciones, con posterior anotación en la historia clínica de que esta información se ha aportado y ha sido comprendida por los padres. Otra posibilidad es ofrecer a los padres un documento de consentimiento informado escrito, por ser un tratamiento «novedoso» difícil de entender para los padres en una situación generadora en ocasiones de conflictos legales. Dada la disminución inicial de la competencia de los padres para tomar decisiones por el fuerte impacto emocional que supone la información de la posibilidad de enfrentarse a una patología con elevado riesgo de mortalidad o secuelas permanentes para su hijo. El aspecto más importante del consentimiento informado quizá sea ofrecer el llamado «consentimiento continuo», facilitando información y capacidad de decisión de manera continua a los padres<sup>81</sup>. En cualquier caso, si el niño es un claro candidato a la terapia y existen dificultades para la obtención de un consentimiento informado, se debe iniciar el tratamiento con la intención de informar a los padres tan pronto como sea posible<sup>56,67</sup>.

Durante el transporte: algunas situaciones y las indicaciones concretas que pueden ayudar a conseguir el objetivo de mantener la temperatura diana durante el transporte son:

- Cuando el RN no consigue tener una temperatura > 36 °C estando la incubadora de transporte apagada y no se dispone de equipo de hipotermia activa en el traslado, el enfriamiento puede realizarse con bolsas de gel frío. Las bolsas de gel se deben retirar cuando la temperatura sea inferior a 35 °C (1 °C por encima de la temperatura diana). Esta situación es infrecuente, ya que la mayoría de los niños alcanzan la temperatura diana de 33,5-34 °C con hipotermia pasiva<sup>80</sup>.
- Cuando no es factible la monitorización continua de la temperatura, es conveniente controlar la temperatura al menos cada 15 min y realizar un gráfico que muestre su comportamiento temporal (gráfico de tendencia). Estas acciones están dirigidas a mantener un control estrecho de la temperatura durante el traslado.
- La hipotermia profunda (<32 °C axilar/central) es el principal riesgo durante el traslado por la tendencia al sobreenfriamiento que acontece en las primeras horas de vida. Este enfriamiento condiciona que en ocasiones sea precisa alguna fuente de calor con el fin de mantener la temperatura del RN en el rango diana deseado durante el transporte.
- Durante el transporte es esencial asegurar la estabilidad del RN: en este sentido, los objetivos son los mismos que se han delineado anteriormente en el apartado

de manejo inicial del RN con riesgo de encefalopatía significativa.

## Métodos de enfriamiento y fases del tratamiento con hipotermia

El equipo ideal para la realización de la hipotermia debería alcanzar rápidamente la temperatura diana, mantenerla con pocas variaciones durante el tiempo de mantenimiento (72 h) y permitir un recalentamiento lento y controlado (de 0,2-0,5 °C/h). Además, debería ser fácil de utilizar, no suponer una sobrecarga de trabajo para la enfermería, no dificultar el acceso al niño y no causar efectos secundarios indeseables, como disconfort o escalofríos. Al valorar el coste/eficacia de los equipos de enfriamiento, se deben tener en cuenta los costes de los cuidados de enfermería y del material desechable. Además, la temperatura ambiente no debe influir en la eficacia del enfriamiento y el equipo debe disponer de alarmas seguras que adviertan de los desplazamientos del sensor de temperatura central.

La hipotermia realizada en los ensayos de neuroprotección en el RN con EHI es una hipotermia inducida, controlada y realizada en 3 fases y tiene por objetivo el descenso de la temperatura cerebral en 2-3 °C.

## Recomendaciones generales para el tratamiento con hipotermia

- Control de la temperatura central. Debe ser monitorizada de forma continua, bien en el recto (sonda introducida 5-6 cm en el recto) o en el esófago (sonda ubicada en el 1/3 inferior del esófago). La posición de la sonda debe ser chequeada regularmente, sobre todo cuando el comportamiento de la frecuencia cardiaca no es el que se espera. Por ejemplo, mayor bradicardia de la esperada para la temperatura rectal o esofágica del RN. Estas dos localizaciones se prefieren a la timpánica, vesical o nasofaríngea (más inestables e influenciados por el posicionamiento de la cabeza, la ventilación mecánica o el estado de repleción de la vejiga). Además, se suelen monitorizar una temperatura central no invasiva (axilar o hepática) o la temperatura del cuero cabelludo (en la hipotermia cerebral selectiva).
- Preparación del equipo de hipotermia. Para evitar retrasos, es importante que nada más tener noticias de un candidato potencial se prepare el equipo. Esta tarea supone unos 30-40 min (según el equipo que se utilice).
- Inicio de la monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada por amplitud
- Información a los padres y consentimientos. Los padres y familiares deben ser informados de: a) las ventajas y desventajas de esta intervención terapéutica; b) la mortalidad y morbilidad de la EHI con o sin dicha intervención, así como del número de pacientes que es necesario tratar para evitar un caso de parálisis cerebral o muerte (punto importante para ilustrarles que la hipotermia terapéutica no es una intervención «mágica»); c) de que su aplicación no es investigación sino un tratamiento estándar para esta entidad hasta ahora huérfana de intervención terapéutica.



## Fase de enfriamiento

Aunque se desconoce la velocidad óptima en la inducción de la hipotermia, los estudios experimentales demuestran que cuanto antes se realice el enfriamiento mayor es la eficacia del tratamiento<sup>28</sup>. Esta afirmación es especialmente importante en los niños con EHI grave ya que, la ventana terapéutica se reduce significativamente con la severidad de la agresión<sup>82</sup>, y las seis primeras horas de vida representan un tiempo «teórico» que aproxima el momento del insulto al momento del nacimiento. Realmente, la situación de asfisia perinatal, ha podido producirse desde minutos a horas antes del nacimiento. El objetivo de esta fase es reducir la temperatura central en 30-40 min; a 33-34° C en la hipotermia corporal global y a 34-35° C en la hipotermia selectiva de la cabeza. En esta fase es frecuente un leve sobreenfriamiento, pero los nuevos equipos servocontrolados están disminuyendo este problema (en cualquier caso, el límite de seguridad es no enfriar a < 32° C centrales). El enfriamiento, debe ser más lento y cuidadoso en los neonatos con necesidades de O<sub>2</sub> ≥ 50% o si estas aumentan > 30% sobre el valor inicial (riesgo de hipertensión pulmonar neonatal).

## Fase de mantenimiento

Una vez alcanzada la temperatura diana, el objetivo es mantener esta sin oscilaciones importantes, evitar lesiones cutáneas y desplazamientos del sensor de temperatura central. La duración de la hipotermia, debe ser igual o superior a 72 h (según sea tolerado el recalentamiento). Durante esta fase, cuando la temperatura del RN es oscilante o existen signos de estrés térmico, puede ser necesaria la sedación. Los signos de estrés térmico en RN con EHI e hipotermia están pobremente delineados, pero deben considerarse como tales la presencia de escalofríos o una frecuencia cardíaca ≥ 120 lpm. Los RN raramente presentan temblores/escalofríos por estrés térmico, pero de presentarse pueden aumentar de manera significativa el consumo de oxígeno, lo que resultaría indeseable durante la evolución del daño cerebral tras hipoxia-isquemia perinatal. Existe evidencia experimental que indica una disminución de la capacidad neuroprotectora de la hipotermia si no se asocia a una adecuada sedación<sup>83</sup> y también es posible un efecto terapéutico neuroprotector de la sedación *per se*<sup>84</sup>. En cualquier caso, parece razonable la utilización de sedación en los RN con EHI y tratamiento con hipotermia que presenten signos de disconfort. Los fármacos más utilizados con este propósito son los opioides y el hidrato de cloral<sup>85</sup>. Durante la hipotermia, los fármacos sedantes deben administrarse a dosis más bajas que las habituales (~50%) por la disminución del metabolismo hepático<sup>86</sup>.

Debemos considerar reducir el enfriamiento cuando: las necesidades de O<sub>2</sub> aumentan más de un 30% frente a las previas o existe coagulopatía o trombocitopenia grave con sangrado activo que no responde al tratamiento con hemoderivados, y cuando la frecuencia cardíaca es < 80 lpm.

Durante esta fase debe mantenerse una estrecha monitorización de signos vitales (deben ser registrados de forma horaria). El tratamiento con hipotermia no debe pararse por la mejoría del estado neurológico del RN (ni clínico ni del

registro EEGa). Si durante el tratamiento con hipotermia se establece otra etiología (no hipóxico-isquémica perinatal) como origen de la encefalopatía, se debe replantear la conveniencia o la posible utilidad de continuar con el tratamiento<sup>67</sup>.

## Limitación del esfuerzo terapéutico en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica

Una de las principales dudas suscitadas a cerca de los estudios de hipotermia ha sido que no se realizaron de manera ciega y que el criterio de limitación del esfuerzo terapéutico (LET) no estaba estandarizado. Estas dos situaciones podrían haber condicionado lo que se ha llamado «sesgo paliativo», es decir, que factores ocultos, tales como el compromiso de 72 h de tratamiento o la implicación de los padres en el proceso del consentimiento informado con la esperanza de un efecto beneficioso para sus hijos, facilitasen la supervivencia en los niños tratados con hipotermia frente a los no enfriados. Pero esto solo habría podido suceder si se hubiese dejado morir erróneamente el mismo número de niños con buen pronóstico en el grupo tratado con normotermia que de los que sobrevivieron en el grupo tratado con hipotermia. De hecho, no se ha constatado en ninguno de los tres principales estudios de hipotermia<sup>6-8</sup> que el momento de retirada de los cuidados intensivos haya sido diferente en los niños enfriados que en los que recibieron tratamiento estándar.

En la realidad clínica, la consideración de si la mejor opción para el niño con EHI grave es no continuar con los esfuerzos terapéuticos es un reto que exige un análisis conjunto de toda la información disponible. Cuando el pronóstico, establecido en base al curso clínico y los estudios complementarios (electroencefalográficos, neurorradiológicos y biomarcadores bioquímicos<sup>87</sup>), es muy pobre, no hay razones para insistir en completar las 72 h de tratamiento antes de tomar la decisión de incluir al niño en un programa de cuidados paliativos. En nuestra opinión, esta posibilidad debe ser considerada ante la persistencia de coma a las 48-72 h (EHI grave), junto con un EEG gravemente alterado y alteraciones en la ultrasonografía-Doppler cerebral (USC-D) con un bajo índice de resistencia (IR) en el Doppler cerebral y una alteración severa en la ecogenicidad del parénquima cerebral, tanto global como en la sustancia gris (región gangliotalámica y región cortical). En caso de discordancia entre los elementos de información o cuando existen dudas porque el paciente está con terapia antiepiléptica y sedación, es recomendable realizar una RM con secuencias de difusión y espectroscopia para reducir la incertidumbre acerca de la gravedad de las lesiones y su potencial impacto.

## Fase de recalentamiento

El recalentamiento debe producirse lentamente en 6-12 h, a una velocidad de 0,2-0,5° C por hora<sup>88</sup>. En animales adultos, un recalentamiento rápido empeora el pronóstico, mientras que el recalentamiento lento preserva los beneficios del enfriamiento<sup>81,89,90</sup>. El recalentamiento rápido en niños tras cirugía con circulación extracorpórea e hipotermia profunda se ha asociado con hipertermia cerebral incluso, siendo la temperatura corporal central normal<sup>91</sup>.

Se desconoce si esta hipertermia se produce después de la hipotermia leve/moderada en los niños con EHI. El cerebro es muy sensible a los cambios de temperatura e incluso una hipertermia leve incrementa la cascada de daño cerebral en el animal de experimentación<sup>92</sup>.

El recalentamiento 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<sup>93,94</sup>. 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<sup>95,96</sup>. Estas convulsiones son en ocasiones subclínicas y se identifican mediante la monitorización cerebral continua con el EEGa. Pueden ser de difícil tratamiento y precisan enlentecer o parar transitoriamente el recalentamiento<sup>88</sup>. Aunque falta evidencia para afirmar que las crisis convulsivas son lesivas por sí mismas, los estudios experimentales indican que las crisis post-agresión incrementan la lesión neurológica<sup>97</sup>.

Existe la posibilidad de episodios de apnea intermitente durante el inicio del recalentamiento. Estos episodios de apnea pueden hacer preciso iniciar soporte con presión positiva continua en la vía respiratoria durante unas horas tras el recalentamiento, en pacientes que permanecían en ventilación espontánea<sup>96</sup>. Si durante esta fase aparece deterioro clínico o hipotensión, es preciso comprobar si existen otros factores corregibles que pueden justificar el empeoramiento como hipovolemia relativa tras vasodilatación periférica.

La hipotermia produce cambios en el K<sup>+</sup> intracelular. Una corrección agresiva de la hipopotasemia durante la fase de enfriamiento puede asociarse a una hiperpotasemia de rebote en el recalentamiento<sup>98,99</sup>.

Durante esta fase, la monitorización estrecha de signos vitales es esencial y se realiza cada 30 min. Una vez finalizado el calentamiento y alcanzados los 36,5-37 °C de temperatura central, se puede retirar la sonda térmica (rectal o esofágica), manteniendo la monitorización de las temperaturas axilar y periférica.

### Recuperación clínica tras el tratamiento con hipotermia

Muchos niños que van a evolucionar bien tras el tratamiento con hipotermia, persisten con signos de encefalopatía tras el recalentamiento<sup>69</sup>. Esta recuperación lenta hasta alcanzar una neuroconducta normal, puede deberse a una recuperación lenta del metabolismo energético mitocondrial, a que el enfriamiento cambie el destino celular pero no la disfunción fisiológica, o a la necesidad de tiempo para que se elimine el efecto acumulativo de fármacos depresores del SNC: fenobarbital, morfina, benzodiacepinas y otros fármacos sedantes.

### Modalidades de tratamiento con hipotermia

La hipotermia «natural» en el RN tras asfixia perinatal fue descrita hace más de 50 años<sup>41,99,100</sup>. Tras el insulto hipóxico-isquémico, el metabolismo energético corporal y especialmente el cerebral disminuyen, procurando de manera natural una disminución de la temperatura en el RN asfíctico. La afectación de la regulación neuroendocrina

de la termogénesis en el RN con asfixia podría ser directa o indirectamente la causa de esta hipotermia natural. Esta «termogénesis sin escalofríos» utiliza la grasa parda y está regulada por el hipotálamo<sup>101,102</sup>.

Por hipotermia no inducida o pasiva se entiende el enfriamiento corporal alcanzado al no aplicar medidas de calentamiento activo al RN asfíctico. Cuando un RN sano no se coloca bajo calor radiante al nacimiento, su temperatura desciende en media hora un promedio de 1,5 °C, mientras que esta reducción es de aproximadamente 3 °C para un RN con asfixia moderada en ventilación espontánea<sup>103</sup>. Por ello, como se comentó previamente, no es infrecuente que para evitar el sobreenfriamiento (temperatura central < 32 °C) sea necesario, especialmente en los casos más graves de EHI, encender la cuna térmica a mínima intensidad o proporcionar otras medidas de calor. Es importante controlar de manera continua la temperatura del RN y su tendencia.

La hipotermia pasiva tiene su utilidad principal en los hospitales emisores y durante el transporte del RN con EHI a un centro de referencia para evitar la demora en el inicio del tratamiento. La hipotermia pasiva es fácil de conseguir, especialmente en las 15 primeras horas post-insulto, apagando las fuentes exógenas de calor. Solo en raras ocasiones es preciso añadir medidas de enfriamiento por contacto o convección, como ventiladores de aspa o bolsas de gel frío/hielo (Hot-Cold Gel Pack). Las bolsas deben situarse a unos 10 cm en el perímetro del paciente para evitar quemaduras por frío y retirarse cuando la temperatura sea inferior a 35 °C (1 °C por encima de la temperatura diana).

### Hipotermia inducida mediante equipos de enfriamiento

Esta modalidad es la idónea y debe ser la realizada por los centros que asuman la responsabilidad de ofrecer un programa de hipotermia. Tanto los equipos con ajuste manual de la temperatura del dispositivo como los más recientes con servocontrol permiten enfriar y mantener la temperatura central relativamente estable (escasa variabilidad) durante todo el proceso, si bien son los equipos de enfriamiento con servocontrol de temperatura los que garantizan temperaturas más estables y menores fluctuaciones (varianza de 0,04 °C) frente a los de ajustes manuales (varianza de 0,1 °C)<sup>104</sup>. Además, frente a los equipos con ajuste manual, estos conllevan una menor carga de trabajo por parte de enfermería.

En los estudios realizados hasta el presente, la hipotermia moderada sostenida en el RN ha sido conseguida de dos formas: mediante el enfriamiento corporal total o mediante el enfriamiento selectivo de la cabeza. Ninguno de ambos métodos parece de momento ser superior al otro en cuanto a su capacidad neuroprotectora del daño cerebral.

### Hipotermia moderada corporal total

El enfriamiento se consigue mediante equipos, por los que circula agua o fluido de enfriamiento a diferentes temperaturas (6-40 °C), hasta llegar a un colchón/manta de hipotermia o envoltura corporal, que permite enfriar y recalentar al paciente. Existen en el mercado diferentes equipos diseñados exclusivamente para esta aplicación neonatal en forma de manta térmica (Tecotherm TS med 200®) o chaleco y gorro (BlanKontrol®, Criticool®). Las últimas generaciones

de algunos de estos equipos (Thecotherm-Servo®, MTRE Criti-Cool®) incorporan servocontrol de temperatura, para realizar de manera automática las modificaciones en la temperatura del agua, necesarias para mantener la temperatura central deseada. Este servocontrol permite disminuir de manera importante el trabajo de enfermería y evita sobreenfriamientos o calentamientos inadecuados<sup>77</sup>. El nuevo Thecotherm-Servo® puede utilizarse en el transporte (pesa 7 kg) y es el único que permite programar todo el tratamiento, incluso el tiempo de recalentamiento.

Los equipos de hipotermia corporal global son sencillos de utilizar y disponen de alarmas integradas para la temperatura alta o baja. Tienen un menor coste que los equipos de hipotermia selectiva de la cabeza y mantienen una adecuada accesibilidad a la cabeza del RN para la monitorización de la actividad electrocortical mediante el EEGa y la evaluación ecográfica cerebral. Además, se pueden utilizar a pesar de traumatismo craneal asociado.

### Hipotermia cerebral selectiva

Este modo de enfriamiento utiliza el equipo Olympic Medical Cool Care System®, aprobado por la Food and Drug Administration y diseñado exclusivamente para el enfriamiento cerebral neonatal. Consta de 3 unidades: la pantalla de control, la unidad de enfriamiento y el «gorro de hipotermia» (Cool-Cap®) por el que circula agua entre 8-20°C para mantener la temperatura rectal a 34-35°C. Dispone de 5 sensores de control de temperatura: (rectal, hepática, de cuero cabelludo y otras 2 localizaciones opcionales) y control continuo gráfico de temperatura rectal durante todo el tiempo de tratamiento. El equipo incluye instrucciones «paso a paso» en pantalla para su montaje, inicio y mantenimiento del enfriamiento y recalentamiento. Durante el tratamiento con hipotermia, el neonato permanece bajo calor radiante con servocontrol de temperatura hepático a 37°C. La cabeza, cubierta con el gorro de hipotermia, se protege del calor radiante mediante un gorro externo aislante y una pantalla reflectante.

Este método de enfriamiento se ideó para minimizar los posibles efectos secundarios de la hipotermia a nivel sistémico. Maximiza la hipotermia cerebral cortical (alcanza temperaturas en cuero cabelludo de 23-28°C) y mantiene la temperatura central rectal (equiparable a la central cerebral) en 34-35°C. Se desconoce el gradiente real de temperatura cerebral que se crea en el RN.

### Equipos de enfriamiento de «baja gama»

Se han utilizado botellas de agua, packs de gel frío, gorros de hielo, ventiladores, etc. Tienen, entre otras desventajas, un difícil control de la hipotermia, con importantes variaciones regionales y, posiblemente, con mayor disconfort en el RN. Requieren un importante trabajo de enfermería para evitar sobreenfriamiento y, aunque se han considerado como una posible opción para ser utilizadas en países con escasos recursos, precisan en ocasiones mucho equipo técnico (cunas térmicas de calor radiante con servocontrol de temperatura, aire acondicionado y ordenadores).

Quizás los nuevos colchones de enfriamiento/calentamiento pasivos puedan constituir una opción para los países

**Tabla 3** Dificultades en el mantenimiento de la hipotermia

1. Dificultan la hipotermia
  - Hipertermia materno neonatal por corioamnionitis
  - Inicio de crisis convulsivas
2. Facilitan el enfriamiento excesivo
  - Tendencia inicial a la hipotermia natural
  - Tratamiento con sedantes y fármacos antiepilépticos
  - Disfunción hipotalámica severa
  - Cubrimiento con paños estériles del RN (Cool-Cap)

con escasos recursos, ya que se comportan como materiales naturalmente servocontrolados. Están constituidos por hidratos de sal, ácidos grasos y ésteres de parafina y pueden ser manufacturados para distintos puntos de fusión (*phase-changing materials* [PCM]). A temperatura ambiente, permanecen en estado sólido. Si entran en contacto con un objeto más caliente que su punto de fusión, absorben su calor y, al hacerlo, cambian a estado líquido. Si la temperatura del objeto es menor, emiten calor pasando de estado líquido a sólido. Tienen pues la propiedad de estabilizar la temperatura según lo que contacte con ellos a una temperatura, dependiente de su punto de fusión.

### Dificultades en el mantenimiento de la hipotermia

En términos generales, pero particularmente con la hipotermia pasiva o con los equipos controlados manualmente, la anticipación ante los cambios esperables, puede evitar situaciones de inestabilidad térmica. Con estas modalidades, la respuesta de la temperatura central del RN a las modificaciones de la temperatura de los equipos es, muchas veces, lenta. En la [tabla 3](#) se señalan algunas de las situaciones que producen dificultad el control de la hipotermia.

### Manejo general del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica y tratamiento con hipotermia

El enfriamiento del neonato con EHI significativa en unidades de cuidados intensivos neonatales de nivel III, que disponen de ventilación mecánica, monitorización continua cerebral, cardiorrespiratoria y de la temperatura, junto al mejor conocimiento de la patofisiología de la hipotermia, reduce marcadamente el riesgo de los efectos adversos y potencialmente graves asociados a la hipotermia.

### Control de la ventilación

Los principales objetivos son:

- Corregir pCO<sub>2</sub> para la temperatura «actual (real)» en el analizador de gases o modificar el rango de pCO<sub>2</sub> «normal» a 41-51° C. La presión parcial de pCO<sub>2</sub> se reduce un 4% por cada grado de reducción en la temperatura, existiendo más CO<sub>2</sub> disuelto en la sangre. Los analizadores de gases realizan la medición de gases suponiendo una temperatura de 37°C; en hipotermia, debemos cambiar la «temperatura actual de la muestra»

en el analizador. Una misma muestra analizada a 37 °C con valores de pCO<sub>2</sub> de 36-44 mmHg dará a 33,5 °C valores de pCO<sub>2</sub> de 31-36 mmHg. Es importante evitar la alcalosis por hipocapnia, ya que disminuye el FSC, altera el transporte de oxígeno, puede afectar a algunas enzimas dependientes del pH y además parece que disminuye el umbral para el inicio de crisis convulsivas<sup>105</sup>.

- Evitar la hiperoxia después de la asfixia. Es importante vigilar estrechamente la saturación y FiO<sub>2</sub> necesarias. Con cada grado centígrado de descenso en la temperatura central, el pH aumenta un 0,015 y la PCO<sub>2</sub> y PO<sub>2</sub> disminuyen un 4 y 7%, respectivamente. El efecto de la temperatura en la PO<sub>2</sub> es diferente que sobre la PCO<sub>2</sub>, por lo que no es necesario modificar el rango de PO<sub>2</sub> durante la hipotermia<sup>106,107</sup>.
- Cambios en la estrategia de ventilación. Durante la hipotermia, la reducción del metabolismo y consumo energético (5-8% por cada grado de descenso de la temperatura) produce una disminución de la producción de CO<sub>2</sub>. Así, si se utilizan parámetros «convencionales» de ventilación mecánica en un niño asfíctico sometido a hipotermia, el resultado será una importante hiperventilación. Por este motivo, durante la hipotermia debemos evitar las modalidades de ventilación que pueden facilitar la hiperventilación (especialmente A/C o SIPPV).
- Manejo de la vía aérea. Si se precisa ventilación mecánica, el calentamiento y humidificación del aire del respirador no se modifican, utilizándose los parámetros convencionales.
- Hipertensión pulmonar e hipotermia. Si es necesario, la utilización de NO, se realizará según el protocolo convencional.

### Control de la coagulación

- Riesgo de trombosis y hemorragia. El flujo sanguíneo es más lento durante la hipotermia, con un aumento potencial del riesgo de microembolismo, pero no existe evidencia de más accidentes tromboembólicos durante el enfriamiento. Tampoco se ha demostrado un aumento significativo de trombosis de senos venosos cerebrales durante la hipotermia cerebral selectiva<sup>96</sup>.
- La hipotermia induce alteraciones en la coagulación: disfunción plaquetaria, incremento en la actividad fibrinolítica, prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada. Si la coagulación está alterada por la hipoxia, parece conveniente iniciar tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) antes del tratamiento con hipotermia y si es preciso, administración de fibrinógeno.
- Disminución en el recuento plaquetario. El número de plaquetas puede disminuir un 10-39% durante la hipotermia pero, generalmente, sin expresión clínica de sangrado. En general, la coagulopatía es fácilmente controlable con PFC y transfusiones de plaquetas. No existe evidencia de incremento de la incidencia de sangrado intracraneal en los niños tratados con hipotermia<sup>96</sup>.

### Control hemodinámico

- Durante la hipotermia, disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca (se disminuyen 14 latidos /minuto por ° C de descenso de temperatura entre 37-33 °C, siempre que el niño no se encuentre en situación de hipovolemia, estrés, anemia o dolor). 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<sup>108</sup>.
- Arritmias. La hipotermia enlentece el marcapasos auricular, la capacidad de conducción intracardiaca y el intervalo QT; pero salvo en situación de enfriamiento excesivo, no se producen arritmias graves. La arritmia más frecuente es la bradicardia sinusal, generalmente, sin repercusión hemodinámica. La mayor necesidad de inotrópicos descrita en los niños tratados con hipotermia podría deberse a una tendencia a enlentecer la retirada del tratamiento más que a una necesidad real<sup>109</sup>. Por otra parte, el corazón es más estable y resistente frente a las arritmias en situación de hipotermia.
- Cambios en el lactato sérico. La reducción de la perfusión periférica durante la hipotermia podría causar acidosis láctica. La hipotermia desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, reduciendo además la oferta de oxígeno a los tejidos lo que contribuiría aún más a la producción de acidosis. Sin embargo, como se deduce de estudios experimentales, la perfusión se reduce proporcionalmente a la demanda, por lo que no aumenta el metabolismo anaerobio. Por este motivo, la elevación del lactato es independiente de la hipotermia y depende sólo de la gravedad de la agresión<sup>110</sup>.

### Tratamiento farmacológico durante la hipotermia

#### Fármacos con excreción renal

Generalmente, no existe necesidad de modificación de dosis para los fármacos con eliminación renal. El tratamiento de elección en los niños con EHI y sospecha de sepsis suele ser la ampicilina/penicilina con gentamicina. El aclaramiento de la gentamicina, puede verse alterado si existe insuficiencia renal asociada a la asfixia, pero no por la hipotermia. La gentamicina no sufre modificaciones por la hipotermia<sup>111</sup>.

#### Fármacos con metabolismo hepático

La hipotermia puede disminuir el metabolismo de los fármacos con metabolismo hepático por la dependencia de la temperatura del sistema enzimático de la citocromo P450. Los datos sobre la vida media del fenobarbital durante la hipotermia no son concluyentes. Los primeros estudios mostraban una vida media del doble que en condiciones de normotermia<sup>112</sup>, pero estos datos no han sido confirmados en estudios posteriores<sup>113</sup>.

La morfina presenta un aclaramiento lento durante la hipotermia, que puede incluso incrementar las concentraciones de la morfina a niveles potencialmente tóxicos<sup>114</sup>.

También relajantes musculares como el vecuronio presentan, en estudios de lactantes y niños tratados con hipotermia, mayor vida media<sup>115</sup>.

### Fármacos inotrópicos

Los rangos de dosis son los mismos que durante la hipotermia, aunque la actividad de los receptores, puede variar según la temperatura.

### Tratamiento de las crisis epilépticas

Los fármacos que habitualmente utilizamos en el tratamiento de las crisis neonatales están siendo cada vez más cuestionados por mostrar a nivel experimental apoptosis neuronal en el cerebro en desarrollo<sup>116</sup> (barbitúricos y benzodiazepinas por su acción agonista en los receptores GABA<sub>A</sub> y fenitoína y valproato por su acción bloqueadora de canales de sodio).

Otros fármacos como el topiramato o el levetiracetam, a las dosis convencionalmente utilizadas en pediatría, no facilitan la apoptosis e incluso actúan inhibiendo muchas de las cascadas del daño que se activan tras un insulto hipóxico-isquémico; con un potencial efecto neuroprotector además de anticósmico<sup>117-119</sup>. Hasta disponer de más evidencia sobre el uso de estos fármacos en neonatología, cada centro debe utilizar su protocolo de tratamiento habitual. Es importante realizar controles de niveles terapéuticos para estos fármacos cuando estén disponibles.

### Nutrición y fluidoterapia

#### Nutrición enteral

La incidencia de NEC es baja (1-2%) y no parece aumentar por la hipotermia. Si se dispone de leche materna, puede valorarse individualmente el inicio de una nutrición enteral trófica<sup>96</sup>.

#### Aportes de líquidos intravenosos

En hipotermia, se aconsejan unos aportes de líquidos iniciales de 40-50 cc/kg/día debido a la posible afectación renal.

#### Homeostasis de la glucosa y electrolitos plasmáticos

En los neonatos asfícticos son frecuentes los trastornos metabólicos transitorios: hipocalcemia e hipomagnesemia. Se han descrito importantes hipocalcemias e hipomagnesemias en el cordón umbilical de RN con EHI grave y evolución adversa<sup>120,121</sup>. Experimentalmente, la hipotermia normaliza precozmente los niveles plasmáticos de calcio y magnesio tras la agresión hipóxico-isquémica<sup>122</sup>. Se duda de si el magnesio es neuroprotector por su efecto hiperpolarizante del receptor NMDA o sólo asociado al tratamiento con hipotermia. Dos recientes pequeños ensayos clínicos han encontrado un efecto neuroprotector<sup>123,124</sup>. En cualquier caso, aunque el sulfato de magnesio puede ser un tratamiento prometedor, en el presente es importante evitar la hipomagnesemia y mantener los niveles de Mg<sup>+</sup> en rango normal, por encima de 1,6 mg/dl durante el tratamiento.

El K<sup>+</sup> se debe mantener en rango «normal bajo» durante la fase de mantenimiento de la hipotermia, ya que una corrección agresiva de los niveles de K<sup>+</sup> pueden provocar hiperpotasemia en el recalentamiento por salida de K<sup>+</sup> intracelular<sup>98,99</sup>.

Debido a que, tras la agresión hipóxico-isquémica, la producción de energía en forma de ATP depende exclusivamente de la glucólisis y no de la fosforilación oxidativa en

**Tabla 4** Lesiones cerebrales antenatales

- Hemorragia intracraneal fetal
  - Lesión cerebral establecida hipóxico-isquémica presente al nacimiento
  - Infarto cerebral arterial/trombosis seno venoso
  - Calcificaciones
- Malformaciones, disgenesia cerebral e hidrocefalia/hidranencefalia
- Ventriculomegalia fetal o presente al nacimiento
- Trastornos de migración neuronal (difícil en los pacientes inmaduros)
- Germinólisis
- Vasculopatía arterias estriadas
- Quiste en plexo coroideo
- Otras patologías antenatales con/sin anomalías en la USC
  - Fetopatía por infección
  - Condiciones determinadas genéticamente o anomalías embriológicas
  - Microcefalia

Cabañas F y Bravo MC<sup>128</sup>.

la mitocondria, el aumento de la actividad glucolítica hace que las reservas de glucosa puedan depleccionarse con facilidad. Por ello, existe un alto riesgo de hipoglucemia en las horas iniciales tras la agresión. Posteriormente, durante la fase de mantenimiento de la hipotermia, existe una tendencia a la hiperglucemia, probablemente por la reducción del metabolismo corporal asociado a esta intervención terapéutica. Durante el recalentamiento puede haber un aumento de las necesidades de glucosa, con riesgo de hipoglucemia durante esta fase. Por ello, es necesaria una vigilancia estrecha de las cifras de glucemia, antes y durante la hipotermia y también durante el recalentamiento. Las cifras de glucemia se deben mantener en el rango normal-alto (70-120 mg/dl). Dado el aumento de la gravedad de la lesión neurológica durante la EHI asociado a la hipoglucemia<sup>107</sup>, no recomendamos utilizar insulina en caso de hiperglucemia durante la fase de mantenimiento.

### Valor pronóstico de la neuroimagen tras la hipotermia

#### Ultrasonografía-Doppler cerebral

La USC-D desempeña un papel importante y ha mostrado su utilidad en el RN con daño cerebral hipóxico-isquémico, cuando es realizada por personal experto y con equipos adecuados. Debería ser realizada lo más precoz posible tras el nacimiento, con el objeto de detectar aquellas lesiones de otra etiología, entre otras, infecciosas, malformativas o hemorrágicas<sup>125,126</sup>.

La EHI se asocia muy raramente a alteraciones estructurales cerebrales y la presencia de algunas alteraciones anatómicas podría sugerir alteraciones metabólicas u otros diagnósticos como los mencionados. La USC-D precoz podría además descartar la presencia de un infarto cerebral arterial o una trombosis seno-venosa<sup>127</sup>. Por otro lado, el hallazgo precoz de lesiones hipóxico-isquémicas traduciría un origen antenatal de la lesión<sup>128</sup> (tabla 4).

Aunque tradicionalmente la USC se ha considerado inferior a la RM, tanto en relación con la identificación de daño cerebral específico como en su valor pronóstico, tiene un gran valor en la práctica clínica en la identificación precoz del daño cerebral de origen antenatal, con las implicaciones que esto conlleva en relación con el efecto protector de la hipotermia, así como por sus implicaciones médico-legales. También permite establecer el curso evolutivo del daño cerebral hipóxico-isquémico durante los primeros días de vida<sup>129-131</sup>. Los hallazgos ultrasonográficos asociados a la EHI<sup>131</sup> se describen a continuación brevemente:

- Edema cerebral: caracterizado como un aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima cerebral («cerebro brillante»), con pérdida de los detalles anatómicos de las diferentes estructuras cerebrales, borramiento de surcos y ventrículos virtuales. La cisura de Silvio puede verse obliterada. Un hallazgo de valor es que los ventrículos virtuales persistan más allá del primer día de vida.
- Incremento de la ecogenicidad gangliotalámica: de 2 a 4 días después del evento hipóxico-isquémico y, en general, tras los hallazgos descritos que muestran edema cerebral, se observa un incremento de la ecogenicidad en la región gangliotalámica, que en días posteriores se hace más manifiesto<sup>131,132</sup>. Si este hallazgo es manifiesto y persistente, se acompaña de mal pronóstico. Los hallazgos por USC de incremento de ecogenicidad en la región gangliotalámica tienen buena correlación con los hallazgos por RM<sup>133</sup>.

En una proyección coronal, la visualización en la región gangliotalámica de una línea hipoeoica entre las áreas de ecogenicidad aumentada entre el tálamo y el núcleo lenticiforme, traduce una lesión del brazo posterior de la cápsula interna. Existe además, una estrecha correlación entre la visualización del brazo posterior de la cápsula interna por USC y la pérdida de la intensidad de la señal por RM, y el pronóstico motor ulterior<sup>134</sup>.

- Lesiones corticales: visualizadas como áreas de aumento de ecogenicidad en región córtico-subcortical. Para visualizar bien la región córtico-subcortical deben utilizarse transductores sectoriales de alta frecuencia (10 MHz o superiores) en proyecciones muy parasagitales tangenciales a la corteza<sup>126</sup>. Los transductores lineales son muy útiles para estudiar la región parasagital, área de circulación límite en el niño a término y con frecuencia dañada en procesos de hipoxia-isquemia más larvadas o intermitentes.

El daño a la región córtico-subcortical puede visualizarse como áreas focales hiperecogénicas o, en los casos más severos, como una hiperecogenidad extensa entre los surcos cerebrales<sup>131</sup>.

- Lesión de sustancia blanca: aunque el daño de la sustancia blanca periventricular ha sido siempre un hallazgo característico del prematuro, es también ampliamente reconocida la afectación de la sustancia blanca periventricular en los niños a término sometidos a un insulto hipóxico-isquémico<sup>128,131,135,136</sup>. Según la gravedad del insulto, variarán la extensión y la severidad de la lesión.

Este patrón de lesión refleja afectación de un área de vascularización límite<sup>136</sup>.

- Lesiones evolutivas: los hallazgos ecográficos evolutivos dependerán de la localización y la severidad de la lesión. En algunos pacientes, la hiperecogenidad se hace persistente, bien en sustancia blanca o en la sustancia gris cortical o diencefálica.

La hiperecogenidad puede mostrarse de forma parcheada. Las lesiones quísticas pueden aparecer en cualquier localización del parénquima lesionado.

Signos de atrofia cerebral son el ensanchamiento de la cisura interhemisférica, el aumento del espacio extra axial y la ventriculomegalia<sup>137,138</sup>. La región gangliotalámica también puede mostrar signos de atrofia<sup>125</sup>.

- Doppler cerebral: los estudios de hemodinámica cerebral mediante Doppler permiten detectar alteraciones en la velocidad de flujo cerebral. Las primeras observaciones<sup>139</sup> han sido posteriormente ampliamente corroboradas.

Para el estudio Doppler-color (preferentemente Power Doppler) es necesario insonar una arteria cerebral (en general, la arteria cerebral anterior o la arteria cerebral media) y obtener la velocidad de flujo pico sistólica (VFPS), diastólica (VFFD) y temporal media (VFTM), así como los IR de Pourcelot ( $IR = [VFPS-VFFD]/VFPS$ )<sup>140</sup>. A la hora de interpretar estos hallazgos, es importante tener monitorizada la presión arterial y la PaCO<sub>2</sub>.

Esta técnica permite detectar alteraciones hemodinámicas en los pacientes más severamente afectados, objetivándose signos indirectos de perfusión cerebral presión pasiva con aumento de la velocidad diastólica e IR bajos. Esto traduciría una pérdida de autorregulación cerebral. Un IR menor de 0,55 en las primeras 62 h de vida predice un pronóstico adverso, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 81%<sup>128,139</sup>.

La ausencia de flujo diastólico o la presencia de un flujo diastólico invertido puede traducir «muerte cerebral»; sin embargo, es importante descartar un cortocircuito izquierda-derecha, que puede conducir también a este mismo hallazgo<sup>128,141</sup>.

En RN con EIH grave podemos encontrar también patrones de ondas alternantes o bifásicas, estas últimas probablemente debidas a alteración en la regulación vascular cerebral con presencia de reflujo diastólico<sup>128,131</sup>.

## Resonancia magnética cerebral

La RM se ha convertido en una herramienta esencial para valorar el daño cerebral hipóxico-isquémico. La RM convencional permite detectar patrones de lesión relacionados con la etiología y el momento del insulto, y además proporcionar una valiosa información en relación al pronóstico.

Nuevas técnicas que aplican esta tecnología<sup>128,131,136,142,143</sup>, como la RM de difusión, ofrecen información cuantitativa sobre la macroestructura y microestructura cerebral. Los estudios volumétricos pueden ser de utilidad, fundamentalmente en estudios evolutivos.

Mediante técnicas de difusión se puede evaluar la difusión general del agua (coeficiente aparente de difusión).

Estudios de tractografía con técnica de tensor de difusión son de utilidad para la evaluación de tractos de fibras nerviosas en la sustancia blanca y pueden ser visualizadas en 3D. La valoración cuantitativa de esta técnica se realiza mediante los índices de anisotropía (anisotropía relativa y fraccional).

Los estudios con angio-RM son de gran utilidad para el estudio de la vascularización cerebral (arterial y venosa). Otras técnicas de RM, como la RM espectroscópica, ofrecen información química y biofísica.

En la EIH moderada/severa se detecta con frecuencia una intensidad anómala en los ganglios basales y el tálamo, los tractos corticoespinales, la sustancia blanca y el córtex<sup>144,145</sup>.

Los estudios de RM cerebral en el RN que ha sufrido un insulto hipóxico-isquémico perinatal han permitido identificar dos patrones de daño cerebral<sup>146</sup>: uno de afectación predominante gangliotalámica, visto con más frecuencia tras un evento centinela en relación con un episodio de asfixia aguda, y otro de afectación del área de circulación limítrofe o parasagital que afecta al córtex y la sustancia blanca subyacente, y que se ve asociado a situaciones de hipoxia-isquemia más larvadas y/o intermitentes. Ambos patrones se acompañan con frecuencia de afectación a otras estructuras cerebrales, como sustancia blanca, hipocampo y tronco del encéfalo.

Los hallazgos por RM que se pueden encontrar en neonatos con EHI de forma aislada o combinados entre sí son: edema cerebral, pérdida de intensidad de señal normal en brazo posterior de cápsula interna, intensidad de señal anómala en ganglios de la base y tálamo, pérdida de diferenciación entre sustancia gris y blanca, resalte cortical preferentemente afectando a cisura de Rolando, cisura interhemisférica e ínsula (secuencia T1), así como lesiones en el tronco.

Diversos estudios han examinado la exactitud en determinar el pronóstico neurológico de las secuencias T1 y T2 en RM convencional. El momento de la realización del estudio es importante, ya que las anomalías detectadas en la RM se detectan progresivamente y, por tanto, la severidad de la lesión puede ser infraestimada durante los primeros días de vida<sup>144,146</sup>. Es recomendable realizar el estudio de RM convencional entre los 7-15 días de vida con el objeto de determinar de forma específica el daño a las diferentes estructuras cerebrales y poder hacer una aproximación más certera en cuanto al pronóstico neurológico.

Las anomalías identificadas pueden variar en función de la RM utilizada (1,5 o 3 Tesla), las secuencias utilizadas y la edad posnatal del paciente, de ahí la importancia de trabajar con secuencias adecuadas para el periodo neonatal y en los días indicados de edad posnatal.

Varias clasificaciones en relación con la distribución y la severidad de las lesiones han sido descritas, pero el mayor rendimiento obtenido con la RM en cuanto a la determinación de la extensión del daño y pronóstico más certero va a depender de la experiencia del examinador y de la obtención de las imágenes en las secuencias y protocolos de estudio apropiados para el neonato. Asimismo es de suma importancia la edad posnatal a la que se realiza la RM para valorar correctamente los patrones de mielinización.

Las técnicas de RM por difusión son las modalidades más sensibles y precoces (primeras 24-72 h) para detectar cambios isquémicos en sustancia blanca, pero el estado clínico del paciente y la no disponibilidad en muchos centros limitan su utilización en esta fase precoz. Además, la afectación de la región gangliotalámica puede estar infraestimada en los estudios de difusión realizados de forma precoz.

Existe una estrecha correlación entre el tipo, la extensión y la severidad de las lesiones en la RM neonatal y la gravedad de las secuelas posteriores.

Especialmente importante es determinar en estos pacientes la presencia o no de la intensidad de señal normal en secuencias con potenciación T1 en el brazo posterior de la cápsula interna a la edad del término y la severidad de la afectación en la región ganglio-talámica, ya que ambas están directamente relacionadas con la presencia de daño motor.

Las descripciones de las alteraciones deberían incluir además la extensión de la anomalías en la sustancia blanca, en relación con la extensión de los lóbulos afectados, si existen componentes hemorrágicos y si la localización es periventricular, subcortical o difusa.

En un subestudio de 131 niños del estudio de RN con EIH tratados con hipotermia, Rutherford et al.<sup>70</sup> encontraron una reducción en las lesiones en los ganglios basales y el tálamo, el brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca en el grupo de pacientes tratados con hipotermia. Esta reducción del daño no se encontró a nivel del córtex. La presencia de una señal anómala en el brazo posterior de la cápsula interna, afectación moderada o severa de los ganglios basales y tálamo y/o alteración severa de la sustancia blanca fue altamente predictiva de secuelas neurológicas severas, incluso en los niños tratados con hipotermia.

Estos datos muestran que la RM convencional es un biomarcador cualificado de enfermedad y tratamiento, y puede utilizarse como un indicador para estudios de neuroprotección<sup>145</sup>.

Con técnicas de difusión (DWI), se pueden detectar cambios precoces después de isquemia, si bien puede infraestimar la extensión del tejido lesionado durante las primeras 24 h de vida. El análisis visual de DWI no muestra mejoría en la precisión pronóstica de la RM convencional en niños con EIH. Sin embargo, es posible el análisis cuantitativo de DWI. La cuantificación del coeficiente aparente de difusión (ADC) en niños con EIH puede estar reducida en la sustancia blanca y menos consistentemente en los ganglios basales y los tálamos, pero son influidos por la edad en la que se realiza el estudio<sup>145</sup>. Los valores de ADC están reducidos durante la primera semana de vida pero retornan a la normalidad y aumentan alrededor de las 2 semanas, por lo que la edad postnatal debe tenerse en cuenta al valorar este valor<sup>147</sup>. En un metaanálisis la sensibilidad y la especificidad para predecir alteraciones neurológicas fueron bajas, más bajas que la espectroscopia de RM o el análisis visual de RM convencional<sup>148</sup>.

La difusión direccional dentro de un tejido se denomina anisotropía y puede ser medida por tractografía con técnica de tensor de difusión. La anisotropía fraccional (FA) puede ser una medida cuantitativa más reproducible que el ADC, pero han sido realizados pocos estudios en niños<sup>149</sup>. La reducción de FA ocurre en niños con EHI y se correlaciona mejor que el ADC con análisis visual de RM. La tractografía

con técnica de tensor de difusión de los tractos piramidales se ha correlacionado con alteraciones motoras en niños con hemiparesia congénita<sup>150</sup>.

La espectroscopia de RM ha sido utilizada para investigar el metabolismo cerebral tras asfixia. Varios estudios han mostrado una asociación significativa entre un número de cocientes de metabolitos y neurodesarrollo. Recientemente, un metaanálisis ha mostrado que el cociente lactato/N-acetil aspartato es el de más alto valor predictivo, teniendo además una buena sensibilidad y especificidad<sup>148</sup>. Los resultados no fueron influidos por la edad de la prueba durante los primeros 30 días después del nacimiento, por lo que podría ser un buen indicador para evaluar la efectividad del efecto neuroprotector de la hipotermia<sup>145</sup>.

## Recomendaciones para el seguimiento

A la evaluación neurológica clínica estructurada al alta deberán sumarse los resultados de los estudios de neuroimagen y de neurofisiológicos precisos (EEG y potenciales evocados fundamentalmente). El seguimiento posterior dependerá de las necesidades de cada niño y las preferencias de cada centro para la utilización de las diferentes pruebas de evaluación de las capacidades motoras, cognitivas, sensoriales y del comportamiento infantil. Este seguimiento se realiza generalmente de manera multidisciplinaria en las unidades de neurología/neurodesarrollo, psicología/psiquiatría infantil y/o centro de atención temprana donde se continúa el tratamiento del niño con EHI. Las siguientes recomendaciones son solo una propuesta general para este seguimiento.

### Seguimiento a los 2 años

Valoración mediante escala de Bayley II (MDI): se realizará por un psicólogo experto del servicio de psiquiatría infantil o pediatra/neonatólogo/neurólogo certificado para su realización.

Valoración funcional: función motora gruesa (GMFCS): la valoración de la funcionalidad, es generalmente realizada por el médico neurólogo y el rehabilitador.

Evaluación sensorial: auditiva y visual: debe ser realizada por personas entrenadas en la valoración sensorial de estos niños, especialmente si se asocian defectos motores o del neurodesarrollo.

### Seguimiento a los 4 años

Clasificación SCPE para la parálisis cerebral.

Valoración funcional: función motora fina (BFMF).

### Seguimiento a los 6 años

Alteraciones del comportamiento psicopatología y aprendizaje.

Valoración general de las secuelas/discapacidad.

## Base de datos

En la página web de la SEN, existe un registro para la inclusión de los hospitales que deseen participar en la base de datos de hipotermia de la SEN: hipoSEN. Los hospitales registrados dispondrán de un código de acceso de usuario y de administrador de la aplicación, a la que se accederá desde la misma página de la SEN: [www.se-neonatal.es](http://www.se-neonatal.es).

Las normas para la gestión y utilización de los datos de esta base de datos se encuentran también disponibles en la página web de la SEN.

## Comisión de estándares de la Sociedad Española de Neonatología

Presidente: M. Sánchez Luna; vocales: F. Botet, J.R. Castro, I. Echaniz, C.R. Pallás y E. Narbona.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- García-Alix A, Martínez Biarge M, Diez J, Gayá F, Quero J. Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica en la primera década del siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:319-26.
- García-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un «código hipotermia». *Evid Pediatr*. 2010;6:27.
- Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. En: *Neurology of the newborn*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 331-94.
- Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100:1004-13.
- Blackmon LR, Stark AR. The Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;117:942-8.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkrantz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al., for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574-84.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet*. 2005;365:663-70.
- Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hurley TC, Bass T, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:18-24.
- Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F127-31.
- Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy-are we there yet? *BMC Pediatrics*. 2007;7:30.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:951-8.



12. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD00311.
13. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trial. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:238-46.
14. García-Alix A. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Un nuevo reto asistencial en neonatología. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:281-3.
15. Hoehn T, Hansmann G, Bührer C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation.* 2008;78:7-12.
16. Zanelli SA, Naylor M, Dobbins N, Quigg M, Goodkin HP, Matsumoto JA, et al. Implementation of a 'hypothermia for HIE' program: 2-year experience in a single NICU. *J Perinatol.* 2008;28:171-5.
17. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *Neuro Rx.* 2006;3:154-69.
18. Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, Delpy DT, Baudin J, Stewart AL, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1989;25:445-51.
19. Hope PL, Cady EB, Tofts PS, Hamilton PA, Costelo AM, Delpy DT, et al. Cerebral energy metabolism studied with phosphorus NMR spectroscopy in normal and Barth-asphyxiated infants. *Lancet.* 1984;324:366-70.
20. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before post ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics.* 1998;102:1098-106.
21. Gunn AJ, Gunn TR, De Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997;99:248-56.
22. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, et al. Delayed ('secondary') cerebral energy failure following acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1994;36:699-706.
23. Blumberg RM, Cady EB, Wigglesworth JS, McKenzie JE, Edwards AD. Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia ischemia in the developing brain. *Experimental Brain Res.* 1996;113:130-7.
24. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:718-25.
25. Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, Cowan FM, Sargentoni J, Bell JD, et al. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at one year of age. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:76-82.
26. Colbourne F, Corbett D, Zhao Z, Yang J, Buchan AM. Prolonged but delayed post-ischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:1702-8.
27. Gunn AJ, Benet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after post ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res.* 1999;46:274-80.
28. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before post ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics.* 1998;102:1098-106.
29. Hagber H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in pre-term labour and brain injury. *BJOG.* 2005;112 Suppl 1:16-8.
30. Huang CH, Chen HW, Tsai MS, Hsu CY, Peng RH, Wang TD, et al. Antiapoptotic cardioprotective effect of hypothermia treatment against oxidative stress injuries. *Acad Emerg Med.* 2009;16:872-80.
31. Roelfsema V, Bennet L, George S, Wu D, Guan J, Veerman M, et al. The window of opportunity for cerebral hypothermia and white matter injury after cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:877-86.
32. Graham EM, Sheldon RA, Flock DL, Ferriero DM, Martin LJ, O'Riordan DP, et al. Neonatal mice lacking functional Fas death receptors are resistant to hypoxic-ischemic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2004;17:89-98.
33. Tatsumi T, Matoba S, Kawahara A, Keira N, Shiraishi J, Akashi K, et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1338-46.
34. Bennet L, Dean JM, Wassink G, Gunn AJ. Differential effects of hypothermia on early and late epileptiform events after severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Neurophysiol.* 2007;97:572-8.
35. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:287-92.
36. Kim Y, Busto R, Dietrich WD, Kraydieh S, Ginsberg MD. Delayed postischemic hyperthermia in awake rats worsens the histopathological outcome of transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 1996;27:2274-80.
37. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1998;29:2455-60.
38. Shum-Tim D, Nagashima M, Shiunoka T, Buceri J, Nollert G, Lidov HG, et al. Postischemic hyperthermia exacerbates neurologic injury after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:780-92.
39. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics.* 2008;122:491-9.
40. Wagner CL, Eicher DJ, Katikaneni LD, Barbosa E, Holden KR. The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia? *Pediatr Neurol.* 1999;21:429-43.
41. Thoresen M, Wyatt JS. Keeping a cool head, posthypoxic hypothermia - an old idea revisited. *Acta Paediatr.* 1997;86:1019-33.
42. Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:111-5.
43. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33:696-705.
44. Amiel Tison C. Update of the Amiel Tison Neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol.* 2002;27:196-212.
45. García-Alix A. Coma. En: García-Álix, Quero J, editores. *Evaluación neurológica del recién nacido.* 1.ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2010. p. 975-1027.
46. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, Van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86:757-61.
47. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, De Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:F19-23.
48. Spitzmuller RE, Phillips T, Meinen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting

- neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 2007;22:1069–78.
49. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999;103:1263–71.
  50. Sarkar S, Barks JD, Donn SM. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? *J Perinatol.* 2008;28:117–22.
  51. De Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the fullterm newborn. *Clin Perinatol.* 2006;33:619–32.
  52. Osredkar D, Toet MC, Van Rooij LG, Van Huffelen AC, Groenendaal F, De Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2005;115:327–32.
  53. Mariani E, Scelsa B, Pogliani L, Introvini P, Lista G. Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Pediatr Neurol.* 2008;39:317–24.
  54. Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr.* 2010;99:531–6.
  55. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, De Vries LS. Effect of hypothermia on the predictive value of amplitude integrated electroencephalogram in perinatal asphyxia infants. *Pediatrics.* 2010;126:131–9.
  56. Thoresen M. Patient selection and prognostication with hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:247–52.
  57. Gunn TR, Outerbridge EW. Effectiveness of neonatal transport. *Can Med Assoc J.* 1978;118:646–9.
  58. Mathur NB, Krishnamurthy S, Mishra TK. Evaluation of WHO classification of hypothermia in sick extramural neonates as predictor of fatality. *J Trop Pediatr.* 2005;51:341–5.
  59. Vento M, Escrig R, Saenz P, Izquierdo I, Sastre J, Viña J. Does oxygen concentration used for resuscitation influence outcome of asphyxiated newly born infants treated with hypothermia? *Pediatrics.* 2006;117:2326–8.
  60. Chair PTM, Atkins DL, Billi JE, Bossaert L, Callaway CW, De Caen AR, et al. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010;122:S283–90.
  61. Dawson JA, Kamlin C, Vento M, Wong C, Colet TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics.* 2010;125:1340–7.
  62. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, García-Sala F, Viña J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatrics.* 2003;142:240–6.
  63. Tan A, Schulze AA, O'Donnell CPF, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005; Issue 2, doi:10.1002/14651858.CD002273.
  64. Aschner JL, Poland RL, Spidum Bicarbonate. Basically useless Therapy. *Pediatrics.* 2008;122:831–5.
  65. Laptok AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, et al. Outcome of term infants using Apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009;124:1619–26.
  66. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372:801–3.
  67. Wyatt JS. Ethics and hypothermia treatment. *Seminars in fetal and Neonatal Medicine.* 2010;15:299–304.
  68. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Br Med J.* 2010;340:363.
  69. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Cool Cap Study Group Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2008;152:55–8.
  70. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:39–45.
  71. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005;32:11–7.
  72. Foran A, Cinnante C, Groves A, Azzopardi DV, Rutherford MA, Cowan FM. Patterns of brain injury and outcome in term neonates presenting with postnatal collapse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F168–77.
  73. Hercus V, Cohen D, Bowring A. Temperature gradients during hypothermia. *BMJ.* 1959;1:1439–41.
  74. Iwata S, Iwata O, Thornton J, Shanmugalingam S, Bainbridge A, Peebles D, et al. Superficial brain is cooler in small piglets: neonatal hypothermia implications. *Ann Neurol.* 2006;60:578–85.
  75. Craig JVLG, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axillary compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ.* 2000;320:1174–8.
  76. Morley C, Hewson P, Thornton A, Cole T. Axillary and rectal temperature measurements in infants. *Arch Dis Child.* 1992;67:122–5.
  77. Robertson NJ, Kendal SG, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:276–86.
  78. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edquist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. *Acta Paediatr.* 2009;98:942–6.
  79. Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol.* 2010;30:324–9.
  80. Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ, on behalf of the Cooling on Retrieval Study Group. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95:F408–12.
  81. Allmark P, Mason S. Improving the quality of consent to randomised controlled trials by using continuous consent and clinician training in the consent process. *J Med Ethics.* 2006;32:439–43.
  82. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, Herbert L, et al. Therapeutic time window duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res.* 2007;1154:173–80.
  83. Thoresen M, Satas S, Løberg E, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res.* 2001;50:405–11.
  84. Angeles D, Wycliffe N, Michelson D, Hoshouser BA, Deming DD, Pearce WJ, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res.* 2005;57:873–8.

85. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al., TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361:1349–58.
86. Roka A, Melinda KT, Vasarhelyi B. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;121:844–9.
87. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:253–60.
88. Polderman K. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*. 2008;371:1955–69.
89. Enomoto S, Hindman B, Dexter F, Smith T, Cutkomp J. Rapid rewarming causes an increase in the cerebral metabolic rate for oxygen that is temporarily unmatched by cerebral blood flow. A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology*. 1996;84:1392–400.
90. Maxwell WL, Watson A, Queen R, Conway B, Russell D, Neilson M, et al. Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J Neurotrauma*. 2005;22:873–84.
91. Bissonnette B, Holtby HM, Davis AJ, Pua H, Gilder FJ, Black M. Cerebral hyperthermia in children after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2000;93:611–8.
92. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD, et al. Effect of mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*. 1989;20:904–10.
93. Morray JP, Pavlin EG. Oxygen delivery and consumption during hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology*. 1990;72:510–6.
94. Van der Linden J, Ekroth R, Lincoln C, Pugseley W, Scallan M, Tydén H. Is cerebral blood flow/metabolic mismatch during rewarming a risk factor after profound hypothermic procedures in small children? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3:209–15.
95. Battin M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics*. 2004;114:1369.
96. Thorensen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: Adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol*. 2008;35:749–63.
97. Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res*. 2001;50:445–54.
98. Boelhouwer RU, Bruining HA, Ong GL. Correlations of serum potassium fluctuations with body temperature after major surgery. *Crit Care Med*. 1987;15:310–2.
99. Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Int Care Med*. 1983;9:275–7.
100. Burnard DE, Cross K. Rectal temperature in the newborn after birth asphyxia. *Br Med J*. 1958;ii:1197–9.
101. Morimoto A, Murakami N, Ono T, Watanabe T, Sakata Y. Stimulation of ventromedial hypothalamus induces cold defense responses in conscious rabbits. *Am J Physiol*. 1986;250:R560–6.
102. Cross KW, Hey EN, Kennaird DL, Lewis SR, Urich H. Lack of temperature control in infants with abnormalities of central nervous system. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1971;46:437–43.
103. Dahm LS, James LS. Newborn temperature and calculated heat loss in the delivery room. *Pediatrics*. 1972;49:504–13.
104. Strohm B, Azzopardi D. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F373–5.
105. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Mackie K, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med*. 2006;12:817–23.
106. Ashwood ER, Kost G, Kenny M. Temperature correction of blood-gas and pH measurements. *Clin Chem*. 1983;29:1877–85.
107. Gotttron FJ, Ying HS, Choi DW. Caspase inhibition selectively reduces the apoptotic component of oxygen-glucose deprivation-induced cortical neuronal cell death. *Mol Cell Neurosci*. 1997;9:159–69.
108. Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. *Ann Intern Med*. 1978;89:519–27.
109. Battin MR, Thoresen M, Robinson E, Polin RA, Edwards AD, Gunn AJ, Cool Cap Trial Group. Does head cooling with mild systemic hypothermia affect requirement for blood pressure support? *Pediatrics*. 2009;123:1031–6.
110. Karlsson M, Tooley JR, Satas S, Hobbs H, Chakkarapani E, Stone J, et al. Delayed hypothermia as selective head cooling or whole body cooling does not protect brain or body in newborn pig subjected to hypoxia-ischemia. *Pediatr Res*. 2008;64:74–8.
111. Liu X, Borooah M, Stone J, Chakkarapani E, Thoresen M. Serum gentamicin concentrations in encephalopathic infants are not affected by therapeutic hypothermia. *Pediatrics*. 2009;124:310–5.
112. Thoresen M, Stone J, Hoem NO, Brun C, Satas S, Tooley J. Hypothermia after perinatal asphyxia more than doubles the plasma half-life of phenobarbitone [abstract]. *Pediatr Res*. 2003;53:873.
113. Shellhaas RA, Dillon CH, Barks JDE, Mehta V. Effect of therapeutic hypothermia on neonatal phenobarbital pharmacokinetics [abstract]. *Ann Neurol*. 2009;66:S125.
114. Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;121:844–9.
115. Withington D, Menard G, Harris J, Kulkarni P, Donati F, Varin F. Vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics during hypothermic cardiopulmonary bypass in infants and children. *Can J Anaesth*. 2000;47:1188–95.
116. Cross JH. neurodevelopmental effects of anti-epileptic drugs. *Epilepsy Research*. 2010;88:1–10.
117. Hanon E, Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure*. 2001;10:287–93.
118. Kim JS, Kondratyev A, Tomita Y, Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia*. 2007;48:19–26.
119. Shoemaker MT, Rotemberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal Seizures. *J Child Neurol*. 2007;22:95–8.
120. Ilves P, Blennow M, Kutt E, Magi ML, Kudrjavtseva G, Lagercrantz H, et al. Concentrations of magnesium and ionized calcium in umbilical cord blood in distressed term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 1996;85:1348–50.
121. Yoneda S, Ibara S, Kobayashi K, Kato E, Maruyama Y, Maruyama H, et al. Low adjusted serum ionized calcium concentration shortly after birth predicts poor outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31:57–66.
122. Karlsson M, Tooley JR, Satas S, Kato E, Maruyama Y, Maruyama H, et al. Delayed hypothermia as selective head cooling or whole body cooling does not protect brain or body in newborn pig subjected to hypoxia-ischemia. *Pediatr Res*. 2008;64:74–8.
123. Baht MA, Charoo BA, Baht JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti MU. Magnesium Sulfate in severe perinatal asphyxia: a Randomized placebo controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123:e764–9.

124. Ichiba H, Tamai H, Negishi H, Ueda T, Kim TJ, Sumida Y, et al. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int*. 2002;44:505–9.
125. Cabañas F, Pellicer A, Morales C, García-Alix A, Stiris TA, Quero J. New pattern of hyperechogenicity in thalamus and basal ganglia studied by color Doppler flow imaging. *Pediatr Neurol*. 1994;10:109–16.
126. Pellicer A, Cabañas F, Perez-Higueras A, García-Alix, Quero J. Neural migration disorders studied by cerebral ultrasound and colour Doppler flow imaging. *Arch Dis Child*. 1995;73:F51–61.
127. Cabañas F, Bravo MC. Infarto cerebral perinatal isquémico en el recién nacido. En: Sola A, editor. *Cuidados neonatales*. 1.ª ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas; 2011. p. 1130–7.
128. Cabañas F, Bravo MC. Diagnóstico por imagen en la patología cerebral. En: Sola A, editor. *Cuidados neonatales*. 1.a ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas; 2011. p. 1082–97.
129. De Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16:216–25.
130. Cowan F, Azzopardi D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health*. 2007;17:47–57.
131. Cabañas F, Valverde E. Encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término. En: Sola A, editor. *Cuidados neonatales*. 1.ª ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas; 2011. p. 1098–112.
132. Cabañas F, Pellicer A, Perez-Higueras A, García-Alix A, Roche C, Quero J. Ultrasound findings in thalamus and basal ganglia in asphyxiated infants. *Pediatr Neurol*. 1991;7:211–21.
133. Rutherford A, Pennock JM, Dubowitz LMS. Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic ischaemic. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:813–25.
134. Leijser LM, Cowan FM. State of the art neonatal cranial ultrasound. *Ultrasound*. 2007;15:6–17.
135. Eken P, Jansen GH, Groenendaal F, Rademaker KJ, De Vries LS. Intracranial lesions in full term infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation. *Neuropediatrics*. 1994;25:301–7.
136. Rennie JM, Hagmann C, Robertson NJ. The baby who was depressed at birth. En: Rennie JM, Hagmann C, Robertson NJ, editores. *Neonatal cerebral Investigation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 130–72.
137. Pellicer A, Cabañas F, García-Alix A, Pérez-Rodríguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilation in pre-term infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol*. 1993;9:108–14.
138. Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics*. 2009;123:1369–76.
139. Archer N, Levene MI, Evans DH. Cerebral artery Doppler ultrasound for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986;ii:1116–8.
140. Cabañas F, Pellicer A, Valverde E. Estudio del cerebro mediante ecografía y Doppler. En: Vento M, Moro M, editores. *De guardia en Neonatología*. Madrid: Ergon; 2008. p. 489–96.
141. MacMenamin JB, Volpe JJ. Doppler ultrasonography in the determination of neonatal brain death. *Arch Neurol*. 1983;14:302–6.
142. Rutherford MA, Ward P, Malamateniou C. Advanced MR techniques in the term-born neonate with perinatal brain injury. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:45–60.
143. Huppi PS, Inder TE. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the perinatal brain: recent advances and future directions. *Semin Neonatol*. 2001;6:195–210.
144. Rutherford M. The asphyxiated term infant. En: Rutherford M, editor. *MRI of the neonatal brain*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 99–123.
145. Azzopardi D, Edwards D. Magnetic Resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:261–9.
146. De Vries LS, Cowan F. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;216–25.
147. Hunt RD, Neil JJ, Coleman LT, Kean MJ, Inder TE. Apparent diffusion coefficient in the posterior limb of the internal capsule predicts outcome after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2004;114:999–1003.
148. Thayyil S, Chandrasekaram M, Taylor A, Cady E, Chong K, Murad S, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;125:e382–95.
149. Ward P, Counsell S, Allsop J, Cowan F, Shen Y, Edwards D, et al. Reduced fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;117:e619–30.
150. Glen OA, Ludeman NA, Berman JI, Wu YW, Lu Y, Bartha AI, et al. Diffusion tensor MR imaging tractography of the pyramidal tracts correlates with clinical motor function in children with congenital hemiparesis. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:1796–802.