



ORIGINAL

## Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España

Juan Arnaez<sup>a,\*</sup>, Nuria Herranz-Rubia<sup>b</sup>, Alfredo Garcia-Alix<sup>c</sup> y Grupo de Trabajo ESP-EHI<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neonatología. Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España. Fundación NeNe, España

<sup>b</sup> Cultura de los Cuidados, Universidad de Alicante. Unidad de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu. Fundación NeNe, España

<sup>c</sup> Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu, Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), U724, Madrid. Fundación NeNe, España

Recibido el 10 de abril de 2019; aceptado el 24 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2019

### PALABRAS CLAVE

Hipoxia-isquemia;  
Asfixia;  
Neonato;  
Hipotermia  
terapéutica;  
Biomarcadores;  
Pronóstico;  
Seguimiento

### Resumen

**Introducción:** Apenas conocemos cómo es la asistencia de los recién nacidos (RN) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en hipotermia terapéutica (HT), especialmente si existen protocolos asistenciales, la neuromonitorización que se realiza o cómo es la aproximación al pronóstico neurológico. Este conocimiento permite detectar e implementar áreas de mejora asistencial.

**Método:** Estudio transversal de los 57 hospitales españoles que realizaban HT en 2015, mediante cuestionario sobre: 1) la disponibilidad de protocolos y de recursos tecnológicos; 2) el uso de herramientas de neuromonitorización; 3) los conocimientos de los profesionales; 4) la información pronóstica que se da los padres, y 5) el informe al alta y del plan de seguimiento.

**Resultados:** El 95% utiliza enfriamiento corporal-total servocontrolado y dispone de protocolos específicos de actuación. El 70% utiliza sedación y el 68% deja al paciente a dieta absoluta. La monitorización con electroencefalografía integrada por amplitud se utiliza en más del 80% de los centros, aunque solo en el 50% la enfermera es capaz de interpretarlo. La saturación de oxígeno cerebral es escasamente monitorizada (16%). Entre los estudios diagnóstico-pronósticos, la neuroimagen es universal, pero los neurobiomarcadores apenas se utilizan (29%). Solo el 21% ofrece información pronóstica antes de las 72 h de vida; sin presencia de la enfermera en el 70%. El seguimiento lo realiza el neuropediatra (84%), con una duración desigual entre centros.

**Conclusiones:** La asistencia del RN con EHI en España es adecuada, con áreas de mejora en: neuromonitorización, sedación, marco temporal de la información pronóstica, trabajo en equipo y estandarización de la duración del seguimiento.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juan.arnaez@neurologianeonatal.com](mailto:juan.arnaez@neurologianeonatal.com) (J. Arnaez).

◇ Los miembros del Grupo de Trabajo ESP-EHI se presentan en el [anexo 1](#).

**KEYWORDS**

Hypoxia-ischaemia;  
Asphyxia;  
Newborn;  
Therapeutic  
hypothermia;  
Biomarkers;  
Prognosis;  
Follow-up

## Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain

**Abstract**

*Introduction:* There is not much information about the care of infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia (TH) in Spain. This includes whether protocols are routinely used, the type of neuro-monitoring performed, and how information on the neurological prognosis is presented to families. The answers to these would allow to detect and implement areas of improvement.

*Method:* A cross-sectional analysis was performed on the responses to structured questionnaires sent to all the Spanish neonatal units that were performing TH in June 2015. Questions were divided into 5 sections: 1) the availability of protocols and technological resources, 2) the use of neuro-monitoring tools, 3) the knowledge and training of the professionals; 4) the prognostic information given to the parents; and 5) the discharge report and the follow-up plan.

*Results:* Most centres (95%) use servo controlled whole-body cooling methods and have specific management protocols. Sedation is used in 70% of centres, and in 68% of them the onset of enteral feeding is delayed until the end of the cooling period. Amplitude-integrated electroencephalography monitoring is used in more than 80% of the centres, although only in 50% are nurses able to interpret it. Cerebral oxygen saturation is not often monitored (16%). As regards diagnostic-prognostic studies, neuroimaging is universal, but brain damage biomarkers are hardly used (29%). Prognostic information is offered within the first 72 postnatal hours in 21% of the centres, and is given without the presence of the nurse in 70% of the centres. Follow-up is performed by a neuro-paediatrician (84%), with an uneven duration between centres.

*Conclusions:* The care of infants with HIE treated with TH in Spain is generally adequate, although there are areas for improvement in neuromonitoring, sedation, prognostic information, teamwork, and duration of follow-up.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La hipotermia terapéutica (HT) es el tratamiento estándar para el recién nacido (RN) con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHI). A pesar de su generalización, existe la necesidad de mejorar el manejo asistencial de estos niños con el fin de optimizar los resultados de esta intervención terapéutica. Para ello, es imprescindible que los programas de atención del RN con EHI incluyan un abordaje integral y continuado desde el nacimiento hasta el plan de seguimiento tras el alta hospitalaria<sup>1,2</sup>. Dentro de este abordaje integral, la neuromonitorización, la sedación y otros aspectos del manejo durante la HT, así como las herramientas que se utilizan para establecer la extensión del daño cerebral, son aspectos relevantes en la asistencia de estos pacientes<sup>3-5</sup>.

Actualmente, disponemos de información sobre la implementación de la HT en los RN con EHI en la mayoría de países europeos, pero apenas conocemos de estas series como es realmente la asistencia incluyendo, si la misma está protocolizada, qué neuromonitorización se utiliza o cómo se realiza la aproximación al pronóstico neurológico. Tampoco conocemos las dificultades que enfrentan los profesionales en la estimación de la gravedad de la agresión, en la información a la familia y cómo participa la enfermera. Este conocimiento puede permitir detectar áreas de mejora asistencial e impulsar cambios necesarios para optimizar la asistencia integral al RN con EHI<sup>6</sup>.

Con el fin de conocer la realidad asistencial del RN con EHI, detectar necesidades y áreas de mejora, se realizó un estudio transversal de ámbito nacional en 2015 sobre la EHI moderada-grave. Los datos sobre la incidencia de la EHI, la adhesión al tratamiento con HT y el manejo asistencial del RN con asfisia perinatal candidato a HT durante las primeras horas de vida se han publicado previamente<sup>7,8</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron: 1) conocer si estaba protocolizada la asistencia al RN con EHI desde que inicia la HT hasta el alta domiciliaria; 2) qué herramientas de neuromonitorización y diagnósticas se utilizan para establecer el pronóstico y cómo se aplican, y 3) detectar las principales necesidades y dificultades que refieren los profesionales.

**Metodología**

Estudio transversal de ámbito nacional sobre la EHI moderada-grave en RN  $\geq 35$  semanas de edad gestacional mediante un cuestionario on-line. El estudio incluyó todos los hospitales terciarios españoles (57 centros), tanto públicos como privados, con unidades nivel II-III que realizaban HT en junio del 2015<sup>7,8</sup>.

Las 119 preguntas se dividieron en 5 apartados: 1) disponibilidad de protocolos y recursos tecnológicos (tablas 1 y 2); 2) el uso de las herramientas de neuromonitorización (tabla 3); 3) conocimientos de los profesionales (tabla 4); 4) aspectos de la información pronóstica

**Tabla 1** Preguntas sobre la disponibilidad y la utilización de recursos durante la asistencia del recién nacido con EHI durante el tratamiento con HT en España, número de hospitales (%)

	Casi siempre	Con frecuencia	Rara vez o nunca
<i>Dispone de:</i>			
1. Al menos un aparato de HT activa <sup>a</sup>	54 (95)	0	3 (5)
2. Al menos un aparato de aEEG	51 (89)	0	6 (11)
3. Psicólogo para apoyo a padres-familias	38 (72)	6 (11)	9 (17)
4. Plan de seguimiento tras el alta hospitalaria	56 (100)	0	0
5. Equipo multidisciplinar para el seguimiento	40 (71)	9 (16)	7 (13)
<i>Utiliza</i>			
6. Exploración neurológica sistematizada	48 (86)	7 (12)	1 (2)
7. aEEG	47 (84)	1 (2)	8 (14)
8. EEG convencional	54 (96)	2 (4)	0
9. RM cerebral	52 (93)	3 (5)	1 (2)
10. RM cerebral a partir de los 7 días	47 (84)	5 (9)	4 (7)
11. RM cerebral en los primeros 3-4 días que incluye secuencias de difusión ± espectroscopia	11 (20)	13 (23)	32 (57)
12. Ultrasonografía con doppler cerebral	46 (82)	4 (7)	6 (11)
13. Saturación de oxígeno cerebral	9 (16)	7 (13)	40 (71)
14. Neurobioquímica en LCR o sangre	16 (29)	6 (11)	34 (60)

aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal; HT: hipotermia terapéutica; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.

<sup>a</sup> De los 54/57 centros que disponían de hipotermia activa, 40 tenían un dispositivo, 12 tenían 2 aparatos y 2 centros tenían 3 o más. De estos 70 aparatos, 65 eran servocontrolados (45 Tecotherm<sup>®</sup>, 15 a Criticool<sup>®</sup>, 5 a parches de hidrogel y uno Coolcap<sup>®</sup>; los restantes eran equipos no servocontrolados).

(tablas 5 y 6), y 5) aspectos del informe al alta y del plan de seguimiento (tabla 7).

La realización de este estudio fue aprobada por el comité de investigación del hospital coordinador.

## Resultados

La totalidad de los 57 hospitales terciarios con unidades nivel II-III y que realizaban HT respondieron a la encuesta.

### Medios disponibles: aplicación de la hipotermia y atención integral al recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica (tablas 1 y 2)

La HT activa se realiza con sistemas de enfriamiento corporal total servocontrolado en todos los centros, excepto uno que utilizaba también enfriamiento cerebral selectivo (Coolcap<sup>®</sup> system, Natus). La mayoría de los hospitales utilizaba el sistema Tecotherm<sup>®</sup> (Tecotherm Neo, Inspiration Healthcare Ltd.) (70%) y el Criticool<sup>®</sup> (Criticool System, MTRE, Yavne, Israel) (21%), y solo el 26% de hospitales disponía de más de un equipo de enfriamiento.

Más del 95% de los centros disponía de protocolos específicos de actuación durante el tratamiento con HT. El 98% de los centros realiza analíticas para vigilar las complicaciones comórbidas de la enfermedad hipóxico-isquémica y del tratamiento con HT. El 68% de los centros deja al paciente a dieta y algo más del 70% utiliza casi siempre sedación, habitualmente en perfusión continua (86%), con fentanilo (96%) o mórfico (51%), aunque un 43% de los centros rara vez utiliza escalas clínicas para titular las dosis.

Durante la HT, la neuromonitorización con aEEG se utilizaba en el 85% de los centros, pero 6 de los 57 centros no disponían de aEEG, y de los que sí, el 76% solo tenía un equipo. La monitorización de la saturación de oxígeno cerebral (SrcO<sub>2</sub>) solo se utilizaba de rutina en el 16% de los centros.

Entre las herramientas utilizadas para establecer la gravedad del daño cerebral, además del examen neurológico, destacaba la utilización universal de la ecografía cerebral y la RM alrededor del alta. Los marcadores bioquímicos de daño cerebral en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) apenas se utilizan (29%). Todos los hospitales señalaron realizar seguimiento en los RN con EHI moderada-grave, si bien no existía un equipo multidisciplinar en todos ellos.

### Utilización de las herramientas de monitorización y diagnóstico del daño neurológico (tabla 3)

La mayoría de centros dispone de profesionales con capacidad en la evaluación neurológica. Aunque el 95% de las unidades señaló tener profesionales familiarizados con la interpretación de la monitorización con aEEG, el 20% refirió tener con frecuencia dificultades en la interpretación del trazado de base y un 54% en el reconocimiento de las crisis eléctricas. La mitad de los centros reconocieron que la enfermera rara vez interpretaba el trazado de aEEG.

La ecografía cerebral durante la fase aguda de la EHI es realizada en el 81% de los centros, incluyendo con frecuencia el doppler cerebral en el 91%. El 63% realiza evaluaciones ecografía-doppler seriadas diarias, solo a cargo de neonatólogos en el 35%. El estudio de RM se

**Tabla 2** Preguntas sobre los protocolos y acciones que realiza durante la asistencia del recién nacido con EHI en hipotermia terapéutica en España, número de hospitales (%)

	Casi siempre	Con frecuencia	Rara vez o nunca
<i>Dispone de un protocolo específico en cuanto a</i>			
15. Evaluaciones y graduación de la gravedad clínica de la EHI	49 (92)	2 (4)	2 (4)
16. Evaluaciones para vigilar la afectación sistémica	49 (92)	3 (6)	1 (2)
17. Evaluaciones neurorradiológicas	51 (96)	1 (2)	1 (2)
18. Evaluaciones neurofisiológicas	49 (92)	2 (4)	2 (4)
19. Aplicación de sedación	44 (83)	7 (13)	2 (4)
<i>Durante el tratamiento con hipotermia</i>			
20. Mantiene al recién nacido con nutrición enteral	5 (9)	12 (23)	36 (68)
21. Los padres pueden coger a su hijo en brazos	1 (2)	5 (9)	47 (89)
22. Utiliza sedación en el recién nacido con EHI moderada	38 (72)	14 (26)	1 (2)
23. Utiliza sedación en el recién nacido con EHI grave	41 (77)	9 (17)	3 (6)
24. Utiliza sedación en perfusión continua	40 (76)	6 (11)	7 (13)
25. Monitoriza la sedación con escalas clínicas	17 (32)	13 (25)	23 (43)
26. Evita la sedación si no está intubado para no deprimirlo	6 (11)	11 (21)	36 (68)
27. Utiliza para la sedación fentanilo	36 (68)	15 (28)	2 (4)
28. Utiliza para la sedación morfina	12 (23)	15 (28)	26 (49)
29. Utiliza para la sedación midazolam	6 (11)	9 (17)	38 (72)

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal.

realizaba de forma universal, habitualmente en el hospital donde está ingresado el niño (91%).

El estudio de biomarcadores de daño cerebral es la herramienta menos utilizada, siendo realizado solo en 16 centros (29%). El análisis se realiza habitualmente en LCR, por lo general en un laboratorio extramuros (73%) y el resultado rara vez está disponible antes de las 48 h postextracción.

#### Necesidad de acciones educativas (tabla 4)

Los hospitales refirieron que los conocimientos de los neonatólogos en general eran adecuados para las distintas herramientas, pero insuficientes para la SrcO<sub>2</sub> (61%) y para la interpretación de la RM precoz (34%).

Los centros refirieron como muy necesario acudir a cursos prácticos sobre la exploración neurológica (60%), el aEEG (61%), la ecografía (61%) o la RM (63%). Asimismo, demandaron formación para la atención integral del RN con EHI (65%) y revisiones de casos de forma multidisciplinar (73%). Un aspecto relevante es que el 82% consideró interesante o muy necesario remitir la exploración neurológica realizada vía telemática a un compañero experto.

#### Información a los padres sobre el pronóstico del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica (tablas 5 y 6)

La mayoría de los centros (91%) refirieron que la información pronóstica se aporta a las familias después de una sesión con otros miembros de la unidad, aunque solo el 21% la ofrece entre las 24 y 72 h. Aunque la enfermera habitualmente conoce la información sobre el estado de gravedad del paciente, solo en un 31% de los centros está *casi siempre* presente en el momento que esta se aporta a los padres.

Para establecer el pronóstico, los centros destacaron como evaluaciones más útiles: la exploración neurológica,

la información del aEEG y la RM realizada a partir de los 7 días de vida; no así respecto a los marcadores bioquímicos y la SrcO<sub>2</sub>.

#### Plan de seguimiento al alta (tabla 7)

Casi todos los centros realizan seguimiento a los pacientes con EHI moderada-grave y el 48% incluye con frecuencia a aquellos con EHI leve; habitualmente por un neuropediatra (84%), y cuando lo hace un neonatólogo, solo el 41% de los centros refieren tener formación específica en neurodesarrollo.

Todos los centros explicitan los estudios realizados y la exploración en el informe de alta, aunque el 65% *raramente* aporta un comentario sobre el pronóstico. Así mismo, refieren que es habitual hacer recomendaciones sobre los cuidados, establecer el seguimiento y los especialistas que asistirán al paciente al alta.

La figura 1 resume la excelencia de la asistencia al RN con EHI de los centros que realizan HT en nuestro país, en los aspectos del tratamiento, información pronóstica, alta-seguimiento y conocimientos.

#### Discusión

Los resultados de este trabajo apoyan que la atención asistencial integral al RN con EHI moderada-grave, en los hospitales terciarios que realizan HT de nuestro país, es globalmente satisfactoria, aunque existen áreas de mejora.

Desde la publicación de las recomendaciones nacionales para la aplicación de la HT en España en 2011<sup>9</sup>, esta se ha implementado rápidamente hasta ser aplicada en el 57 de los 90 centros terciarios en el 2015<sup>8</sup>. Sin embargo, desconocemos cómo se está realizando el manejo global de esta enfermedad en España en aspectos tan relevantes

**Tabla 3** Utilización de las principales herramientas en el daño neurológico en el RN con EHI que recibe hipotermia terapéutica en España, número de hospitales (%)

	Casi siempre	Con frecuencia	Rara vez o nunca
<i>Respecto al examen neurológico neonatal</i>			
30. Dispone de neonatólogo entrenado	40 (75)	12 (23)	3 (2)
31. Dispone de neuropediatra entrenado	28 (50)	17 (30)	11 (20)
<i>Respecto a la aEEG</i>			
32. La principal dificultad está en interpretar el trazado de base	2 (4)	9 (16)	45 (80)
33. La principal dificultad está en el reconocimiento de crisis	6 (11)	24 (43)	26 (46)
34. La enfermera lo interpreta y avisa al médico	9 (16)	19 (34)	28 (50)
<i>Respecto a la electroencefalografía convencional</i>			
35. Dispone de neonatólogo con formación en su interpretación	5 (9)	8 (14)	43 (77)
36. Se realiza al menos un registro antes del alta	53 (95)	3 (5)	0
37. Se realiza solo si hay convulsiones clínicas o eléctricas en el aEEG	3 (5)	2 (4)	51 (91)
38. Si lo solicita, es realizado antes de 48 h	40 (72)	12 (21)	4 (7)
<i>Respecto a la ecografía cerebral</i>			
39. La realiza el neonatólogo	20 (35)	15 (26)	22 (39)
40. La realiza el radiólogo	36 (63)	13 (23)	8 (14)
41. Se completa el estudio con eco-doppler cerebral	47 (82)	5 (9)	5 (9)
42. Se realiza en las primeras 6 h	28 (49)	14 (25)	15 (26)
43. Se realiza una diaria los primeros días	36 (63)	10 (18)	11 (19)
44. Se realiza una antes del alta	47 (82)	3 (5)	7 (12)
<i>Respecto a la RM cerebral</i>			
45. Dispone de neonatólogo con formación en su interpretación	7 (12)	20 (35)	30 (53)
46. Dispone de radiólogo con formación en su interpretación	39 (68)	16 (28)	2 (4)
47. Se realiza en su hospital	52 (91)	0	5 (9)
48. Se traslada a un centro colaborador fuera del hospital	4 (7)	0	52 (93)
49. La realiza siempre en todo RN con EHI moderada-grave	55 (98)	0	1 (2)
50. La realiza en el RN con EHI leve	10 (18)	9 (16)	37 (66)
51. Se realiza en la primera semana de vida	22 (39)	13 (23)	21 (38)
52. Se realiza solo una entre los 7-28 días	29 (52)	10 (18)	17 (30)
<i>En cuanto a los biomarcadores (ENE, p-S100, otros)</i>			
53. Lo realiza en LCR	6 (11)	3 (5)	47 (84)
54. Lo realiza en sangre	6 (11)	0	50 (89)
55. Lo realiza en orina	0	2 (4)	54 (96)
56. Se realiza en el propio hospital	11 (20)	4 (7)	41 (73)
57. Tarda en obtener el resultado menos de 48 h <sup>a</sup>	8 (14)	5 (9)	2 (77)

aEEG: electroencefalografía integrada por amplitud; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; ENE: enolasa neuronal específica; LCR: líquido cefalorraquídeo; p-S100: proteína S-100; RN: recién nacido.

<sup>a</sup> Se incluyen solo los 15 hospitales que refieren que casi siempre o con frecuencia utilizan los biomarcadores.

como si la asistencia está protocolizada, la utilización de herramientas de neuromonitorización, así como las dificultades que tienen los profesionales para valorar la extensión del daño o aproximarse al pronóstico neurológico, y si los centros terciarios ofrecen asistencia continuada tras el alta<sup>3</sup>.

Con relación a los equipamientos, los centros terciarios españoles que realizan HT poseen la dotación tecnológica para realizar enfriamiento servocontrolado y monitorizar la actividad eléctrica cerebral del RN durante el proceso. Las ventajas de los sistemas servocontrolados para ofrecer una HT eficaz y segura son indudables<sup>10</sup>. Un aspecto a destacar es que solo un 25% de los centros tenían más de un equipo para realizar HT y solo el 26% más de un equipo de aEEG. Aun cuando no está establecido cuántos

equipos debe haber por población de RN asistida, en un análisis previo se vio que, en la mayor parte del país, el número de equipos de HT y también de aEEG oscila entre 1 cada 6.666 RN vivos y 1 cada 2.857, respectivamente<sup>8</sup>. Teniendo en cuenta una incidencia de cerca del 1 por 1.000 RN vivos de EHI, los datos indican una infradotación de equipos en términos poblacionales, con el riesgo de no poder aplicar la HT o hacerlo sin la monitorización adecuada, si coincidiese simultáneamente en el tiempo más de un paciente.

La neuromonitorización con el aEEG es la herramienta complementaria más consistente en nuestro entorno. Ello es acorde con su valor concomitante con la escala clínica para introducir a los pacientes en hipotermia<sup>11-13</sup> y su marcado valor pronóstico precoz<sup>14</sup>. Por otro lado, muchas de las crisis

**Tabla 4** Preguntas respecto a los conocimientos del grupo médico sobre las herramientas que se utilizan en el RN con EHI que recibe HT (tabla 4 a) y sobre las acciones educativas más necesarias (tabla 4 b), número de hospitales (%)

Tabla 4 a. Conocimientos sobre las siguientes herramientas en su Unidad	Adecuados	Escasos pero suficientes	Claramente insuficientes
58. Interpretación del examen neurológico	45 (81)	8 (14)	3 (5)
59. Electroencefalograma integrado por amplitud	38 (68)	15 (27)	3 (5)
60. RM cerebral a partir de los 7 días	28 (50)	20 (36)	8 (14)
61. RM en los primeros 3-4 días que incluye secuencias de difusión y espectroscopia	21 (37)	16 (29)	19 (34)
62. Ecografía cerebral estructural	41 (73)	13 (23)	2 (4)
63. Ecografía doppler cerebral	33 (59)	13 (23)	10 (18)
64. Saturación cerebral de oxígeno	12 (21)	10 (18)	34 (61)
65. Técnicas de comunicación para mejorar la relación empática con la familia	29 (52)	18 (32)	9 (16)
66. Técnicas para mejorar el trabajo en equipo	25 (46)	20 (37)	9 (17)
Tabla 4 b. Acciones educativas en su Unidad	Muy necesario	Interesante pero prescindible	No necesario
<i>Respecto a la formación en las siguientes herramientas, la considera</i>			
67. Interpretación del examen neurológico	31 (54)	21 (37)	5 (9)
68. Electroencefalograma integrado por amplitud	31 (54)	20 (35)	6 (11)
69. RM cerebral a partir de los 7 días	29 (51)	23 (40)	5 (9)
70. RM cerebral en los primeros 3-4 días que incluye difusión y espectroscopia	29 (51)	26 (45)	2 (4)
71. Ecografía cerebral estructural	18 (32)	27 (47)	12 (21)
72. Ecografía doppler cerebral	23 (40)	23 (40)	11 (20)
73. Saturación cerebral de oxígeno	24 (42)	29 (51)	4 (7)
74. Técnicas de comunicación para mejorar la relación empática con la familia	31 (54)	19 (33)	7 (11)
75. Técnicas para mejorar el trabajo en equipo	32 (56)	16 (28)	9 (16)
<i>Para mejorar la atención del RN con EHI considera que convendría</i>			
76. Remitir las pruebas realizadas o la exploración neurológica vía telemática a un compañero experto	20 (35)	27 (47)	10 (18)
77. Trasladar a su paciente a otro centro	2 (4)	7 (12)	48 (84)
78. Acudir a cursos prácticos de manejo integral del RN con EHI	37 (65)	16 (28)	4 (7)
79. Acudir a cursos prácticos sobre exploración neurológica	34 (60)	20 (35)	3 (5)
80. Acudir a cursos prácticos sobre aEEG	35 (61)	13 (23)	9 (16)
81. Acudir a cursos prácticos sobre ecografía y doppler cerebral	35 (61)	16 (28)	6 (11)
82. Acudir a cursos prácticos sobre RM	36 (63)	20 (35)	1 (2)
83. Hacer revisiones de casos clínicos de forma multidisciplinar	41 (73)	11 (20)	4 (7)

aEEG: electroencefalografía integrada por amplitud; EHI: encefalopatía hipóxica-isquémica; HT: hipotermia terapéutica; RN: recién nacido; RM: resonancia magnética.

convulsivas que tienen estos pacientes no tienen correlato clínico y sin el aEEG no es posible su detección ni considerar su respuesta al tratamiento<sup>15</sup>. Desafortunadamente, 6 centros no disponían de aEEG y de los que lo utilizaban la mitad de ellos no utiliza su información en tiempo real, por cuanto la enfermera, profesional que permanece 24 h con el RN, no interpreta el trazado ni transfiere la información al médico. Es difícil ofertar un cuidado óptimo sin la información del aEEG y es fundamental mejorar la formación de las enfermeras en el manejo de esta monitorización.

En este estudio, la SrcO2 y la determinación de marcadores neurobioquímicos de daño cerebral fueron las 2 herramientas con menor utilización en la práctica clínica. Algunas, como la proteína S-100 o la enolasa neuronal específica en sangre, y especialmente en LCR, se han mostrado de gran utilidad en el paciente con EHI<sup>16-18</sup>. Estos marcadores tienen el valor práctico de ayudar a afinar el pronóstico en un momento muy precoz en el que la RM tiene limitaciones y sin el inconveniente de la influencia de la sedación. Un aspecto a resolver es poder acceder al resultado de estas determinaciones de forma más rápida.

**Tabla 5** Preguntas sobre la información que se da a los padres sobre el estado y el pronóstico de su hijo con EHI que recibe hipotermia terapéutica, número de hospitales (%)

	Casi siempre	Con frecuencia	Rara vez o nunca
<i>Sobre el estado de su hijo/a</i>			
84. La realiza el médico adjunto responsable del paciente	56 (98)	1 (2)	0
85. La realiza el médico residente responsable del paciente	11 (19)	14 (25)	32 (56)
86. Se realiza a pie de incubadora	27 (47)	21 (37)	9 (16)
87. Se realiza en un cuarto anexo a la Unidad	14 (25)	28 (49)	15 (26)
88. Está presente la enfermera responsable del paciente	18 (31)	29 (51)	10 (18)
89. La enfermera conoce con anterioridad la información sobre el estado de gravedad del paciente	40 (70)	16 (28)	1 (2)
<i>Sobre el pronóstico de su hijo/a</i>			
90. Suele hacerse entre las 24 y 72 h	12 (21)	22 (39)	23 (40)
91. Suele hacerse después de las 72 h de vida	26 (46)	20 (36)	10 (18)
92. No se da información hasta ver la clínica y la RM próximas al alta	3 (5)	10 (18)	44 (77)
93. La establece de forma individual el médico del RN	9 (16)	5 (9)	43 (75)
94. Se establece después de una sesión con otros compañeros de la Unidad	36 (63)	16 (28)	5 (9)

RN: recién nacido; RM: resonancia magnética.

**Tabla 6** Preguntas sobre la utilidad práctica de las distintas herramientas para establecer el pronóstico de muerte o discapacidad grave en la asistencia clínica del RN con EHI en España

	1	2	3	4	5
95. La evolución neurológica de los 3 primeros días	0	4	6	13	33
96. Los datos perinatales: pH cordón, Apgar, reanimación	2	22	18	10	4
97. La información del aEEG en los 3 primeros días	4	1	5	20	26
98. La saturación cerebral de oxígeno en los 3 primeros días	27	8	9	8	3
99. Los hallazgos de la ultrasonografía estructural cerebral	2	13	23	15	3
100. Los hallazgos en la ultrasonografía doppler cerebral	4	6	17	21	8
101. Los hallazgos de una RM cerebral en los 3 primeros días	8	9	15	17	7
102. Los hallazgos de la RM realizada a partir de los 7 días	0	0	2	13	41
103. Marcadores neurobioquímicos	22	9	13	9	2
104. El registro del EEG al final de la primera semana	1	7	7	25	16
105. Los potenciales evocados visuales	21	6	16	9	4
106. La exploración al alta	1	1	3	19	32

La puntuación está graduada del 1 al 5, considerando 1 como «nada de utilidad» y 5 «máxima utilidad».

aEEG: electroencefalografía integrada por amplitud; EEG: electroencefalograma convencional; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; ENE: enolasa neuronal específica; LCR: líquido cefalorraquídeo; p-S100: proteína S-100; RN: recién nacido.

Las pruebas de neuroimagen constituyen un pilar clave para establecer la localización y extensión del daño cerebral, tienen gran valor pronóstico y se realizan prácticamente de forma universal en los neonatos con EHI de nuestro país. Sin embargo, pocos centros realizan USC-doppler precoz alrededor del inicio de HT. Esta evaluación, en este momento, es de gran ayuda para excluir alteraciones estructurales que sugieran enfermedades metabólicas, infecciosas o agresiones hipóxico-isquémicas antenatales.

En cuanto a la RM, su utilización es generalizada en el intervalo de las primeras 6 semanas de vida, momento en el que este estudio ofrece un pronóstico individualizado

en el paciente con EHI<sup>19,20</sup>. Sin embargo, pocos hospitales (20%) refirieron realizar RM precoz (primeros 4 días) con secuencias de difusión y espectroscopia que permiten establecer mejor el momento en que ha ocurrido la agresión hipóxico-isquémica y tienen el mejor valor pronóstico<sup>21-23</sup>.

Establecer el pronóstico tras la agresión hipóxico-isquémica perinatal exige que los centros dispongan de estas herramientas y de los conocimientos y experiencia para interpretarlas. Alcanzar el pronóstico de un paciente individual exige la coherencia en la información aportada entre las distintas herramientas y su trasmisión a la familia supone siempre un desafío profesional<sup>6,24</sup>. De aquí que no

**Tabla 7** Preguntas sobre el alta hospitalaria y el seguimiento, número de hospitales (%)

	Casi siempre	Con frecuencia	Rara vez o nunca
<b>Respecto al seguimiento</b>			
107. Tiene un protocolo específico en la unidad	39 (70)	9 (16)	8 (14)
108. El seguimiento lo realiza en todos los casos con EHI moderada-grave	54 (96)	2 (4)	0
109. El seguimiento lo realiza en todos los casos con EHI leve	27 (48)	20 (36)	9 (16)
110. El seguimiento lo realiza hasta la edad de			
2 años	16 (28)	-	-
3-6 años	23 (40)	-	-
> 6 años	18 (32)	-	-
111. El seguimiento lo realiza un neuropediatra	41 (73)	6 (11)	9 (16)
112. Si lo realiza un neonatólogo, tiene formación específica en neurodesarrollo	23 (41)	18 (32)	15 (27)
113. Cuenta con apoyo multidisciplinar: rehabilitador, logopeda, etc.	40 (71)	9 (16)	7 (13)
114. Utiliza encuentros para explorar el afrontamiento y el entorno con la familia	16 (29)	9 (16)	31 (55)
<b>En el informe de alta</b>			
115. Explicita todos los estudios realizados	54 (96)	2 (4)	0
116. Se escribe el estado neurológico al alta	52 (93)	4 (7)	0
117. Se aporta un comentario sobre el pronóstico	7 (13)	12 (21)	37 (66)
118. Se dan recomendaciones sobre los cuidados según el estado al alta	38 (68)	13 (23)	5 (9)
119. Se establecen el seguimiento y los especialistas que lo asistirán	53 (95)	3 (5)	0

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.

sorprende que los centros demandasen más formación con cursos prácticos específicos en cada una de las herramientas diagnósticas/pronósticas.

Los resultados del estudio muestran que algunos aspectos concretos del manejo pueden ser mejorados.

El 30% de los centros no utiliza la sedación sistemáticamente, manifestando entre las razones el temor a la depresión respiratoria, y la mitad no utiliza escalas clínicas para monitorizar el malestar. Sin embargo, el estrés-malestar inherente a la HT puede tener efectos nocivos y además conllevar una menor efectividad del tratamiento<sup>25-27</sup>. Aunque existe una ausencia de recomendaciones a este respecto en las *Guías de práctica clínica*, el grupo HipoSen de la Sociedad Española de Neonatología elaboró un adendum recomendando la sedación de estos pacientes<sup>25</sup>. También la *Guía de práctica clínica* sobre EHI en el RN del Ministerio de Sanidad recomienda esta práctica, reconociendo que se basa más en el imperativo ético de aliviar el estrés asociado al enfriamiento, que en la evidencia disponible<sup>28</sup>.

Por otro lado, la práctica de que los padres puedan coger a su hijo en brazos durante la HT es muy infrecuente, aun sabiendo que en pacientes estables puede ser segura y beneficiosa al favorecer la construcción del vínculo<sup>29,30</sup>.

El 70% de los centros no introduce la alimentación enteral durante la HT, si bien algunos estudios sugieren que esta práctica es segura<sup>31</sup> y que puede acortar el tiempo de hospitalización y en alcanzar la alimentación por vía oral exclusiva<sup>32</sup>. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta la escasa

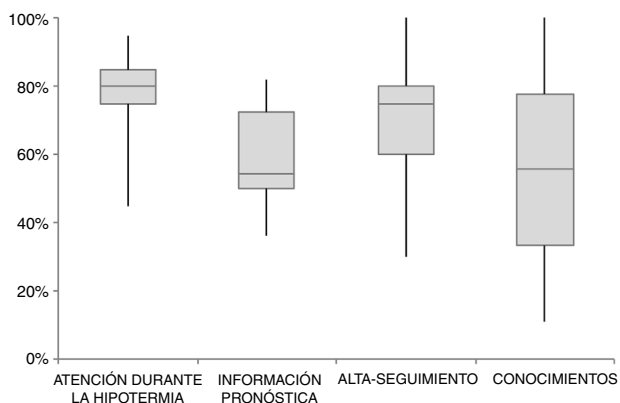
evidencia en cuanto a cómo administrarla y en qué pacientes hacerlo<sup>3,33</sup>.

Nuestro estudio abordó cuándo y cómo se transmite a los padres la información pronóstica. Solo un tercio de los centros la ofrece en las primeras 72 h de vida y lo hacen casi siempre sin presencia de la enfermera. Estos datos contrastan con la necesidad de información precoz<sup>30,34</sup> y el papel significativo que tiene la enfermera como fuente fundamental de información y apoyo en la comunicación, referidos por los padres en investigaciones recientes<sup>35</sup>.

Cubrir las necesidades de información y comunicación que tienen los padres de un RN con EHI es un reto complejo, que precisa de un abordaje interdisciplinar colaborativo. Esta complejidad es percibida y expresada por los profesionales, pues solo la mitad de los centros refirieron que sus equipos disponían de los recursos adecuados en comunicación y trabajo en equipo. Compartir la información de forma abierta y mantener una comunicación eficaz son herramientas fundamentales para construir una relación de colaboración interdisciplinar. Solo desde esta posición es posible aplicar la HT con eficacia y establecer una relación terapéutica con la familia, que les ayude a afrontar la difícil experiencia.

El marco temporal de la información pronóstica es clave para la toma de decisiones de adecuación del esfuerzo en algunos pacientes. Si estas decisiones se retrasan, existe la posibilidad de que el neonato con grave daño sobreviva con discapacidad marcada que limita su vida independiente<sup>36,37</sup>. La mayoría de los pacientes con EHI fallecen fruto de





**Figura 1** Calidad de la asistencia al recién nacido con EHI que recibe hipotermia terapéutica en el total de los 57 centros que realizan hipotermia terapéutica en España. Se estableció una puntuación de «1» si el centro respondió «casi siempre» a las preguntas referidas al manejo durante la hipotermia (preguntas 1-9, 12-19, 22-23), al pronóstico (preguntas 84, 88, 90, 95, 97-103, 106), al alta hospitalaria-seguimiento (preguntas 107, 108, 111-119), y a los conocimientos disponibles (preguntas 58-66). En las preguntas 95-106, cuya respuesta se graduó de 1 al 5, se asignó puntuación de «1» si la contestación fue de «5». Cada centro obtuvo una puntuación total resultado de la suma de las contestaciones a las preguntas y se le dio un porcentaje de puntuación respecto al máximo de puntuación posible. Cada diagrama de caja muestra la puntuación del total de centros en porcentaje para cada uno de los aspectos examinados.

decisiones de adecuación del esfuerzo terapéutico<sup>38,39</sup> y resulta obligado que esta se haga en términos de exigencia, responsabilidad y coherencia, siguiendo un análisis de la información pronóstica con rigor junto con la incorporación de los valores de los padres en la toma de decisiones.

Es de congratularse que en nuestro país la asistencia continuada tras el alta sea universal en todos los neonatos con EHI moderada o grave. Estos niños necesitan la atención de un equipo multidisciplinar, pero es conveniente que un miembro de este equipo sea el encargado de coordinar el seguimiento y sea quien establezca una relación más frecuente y estrecha con la familia<sup>40</sup>. En nuestro entorno, el principal protagonista del seguimiento es el neuropediatra y cuando lo hace un neonatólogo, solo un tercio tiene entrenamiento en neurodesarrollo. Además, el seguimiento tiene una duración desigual, siendo necesario que los centros que solo siguen a los pacientes hasta los 2 años incrementen el marco hasta los 6 años, dado que las secuelas cognitivas y conductuales se detectan entre los 2 y los 6 años<sup>40</sup>.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La metodología de una encuesta puede conllevar sesgos al incorporar al conjunto de datos información incompleta y es posible que algunos centros hayan modificado su práctica asistencial desde el momento de la realización de este estudio. Una fortaleza de este trabajo es aportar datos únicos, no previamente conocidos y procedentes de la totalidad de los centros que realizan HT a nivel nacional, que ofrecen un panorama global sobre la asistencia que se ofrece al RN con EHI perinatal que recibe HT en nuestro país.

En conclusión, este estudio muestra que la asistencia del RN con EHI perinatal que recibe HT es globalmente adecuada y aporta un panorama global sobre la atención que se ofrece a estos RN, pero también pone de manifiesto importantes áreas de mejora. Es necesario incrementar la dotación de equipación tecnológica por población asistida, mejorar la formación de los profesionales en su manejo, especialmente en la interpretación del aEEG por las enfermeras, extender el uso de sedación durante el tratamiento y ampliar el seguimiento de los niños hasta los 6 años en todos los centros.

Además, es relevante ofertar una educación que aborde una atención integral del RN con EHI, que incluya habilidades comunicativas y estrategias para trabajar en equipo de forma interdisciplinar. Alcanzar una mayor competencia profesional en estos aspectos podría optimizar la relación de colaboración médico-enfermera, incorporando a la enfermera en informaciones y decisiones, y podría facilitar una mejor gestión de asuntos complejos, como mejorar el marco temporal de información pronóstica que se proporciona a los padres y favorecer que estos puedan coger en brazos a sus hijos durante el tratamiento con HT.

## Financiación

Este trabajo fue promovido por la Fundación NeNe, que fue creada como organización sin ánimo de lucro en 2015 y está dedicada al estudio y cuidado de los neonatos con problemas neurológicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Este trabajo fue promovido por la Fundación NeNe, que fue creada como organización sin ánimo de lucro en 2015 y está dedicada al estudio y cuidado de los neonatos con problemas neurológicos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Dña. Sara Calvo, estadística de la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud, por sus aportaciones para mejorar el manuscrito.

## Anexo 1. Grupo de Trabajo ESP-EHI, Unidades de Neonatología, hospitales terciarios, España

J. Díez-Delgado (Torrecárdenas, Almería), I. Benavente-Fernández (Puerta del Mar, Cádiz), I. Tofé (Reina Sofía, Córdoba), A.E. Jerez (S. Cecilio, Granada), J.A. Hurtado (Virgen de las Nieves, Granada), J.M. Ceballos (J.R. Jiménez, Huelva), M.L. Millán (C. Hospitalario, Jaén), M.D. Esquivel (Materno-Infantil, Jerez), C. Ruiz (Costa del Sol, Marbella), M. Baca (Quirón, Málaga), E. Tapia (G. Universitario, Málaga), M. Losada (Quirón S. Corazón, Sevilla), E. Torres (Valme, Sevilla), A. Pavón (Virgen del Rocío, Sevilla), P.J. Jiménez (Virgen Macarena, Sevilla), F. Jiménez (S. Ángela de la Cruz, Sevilla), M.P. Ventura (Lozano Blesa, Zaragoza), S. Rite (Miguel Servet, Zaragoza), T. González (Cabueñes, Gijón), R.P. Arias (Central Asturias, Oviedo),

P.R. Balliu (Son Espases, Mallorca), J.M. Lloreda-García (S. Lucía, Cartagena), J.L. Alcaráz (Virgen de la Arrixaca, Murcia), C. Tapia (General, Alicante), A. de la Morena (S. Juan, Alicante), I. Centelles (General, Castellón), I. Güemes (Casa de Salud, Valencia), J. Estañ (Clínico, Valencia), A. Alberola (La Fe, Valencia), S. Aparici (Quirón, Valencia), R. López (Nisa 9 de Octubre, Valencia), J. Beceiro (Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares), B. García (General, Fuenlabrada), L. Martínez (General, Getafe), E. González (Severo Ochoa, Leganés), L. Arruza (Clínico S. Carlos, Madrid), M.D. Blanco (Gregorio Marañón, Madrid), M.T. Moral (12 de Octubre, Madrid), B. Arias (La Zarzuela, Madrid), F. Mar (Ruber I., Madrid), J. Jiménez (Sanitas La Moraleja, Madrid), G. Romera (Montepríncipe, Madrid), A. Cuñarro (Alcorcón), C. Muñóz (Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid), F. Cabañas (H.U. Quirón, Madrid), E. Valverde (La Paz, Madrid), R. Montero (Nisa Pardo de Aravaca, Madrid), J.C. Tejedor (General, Móstoles), C. Santana (Materno Insular, Las Palmas), B. Reyes (Universitario de Canarias, Tenerife), S. Romero (N.S. de Candelaria, Tenerife), A. Orizaola (Marqués de Valdecilla, Santander), M. Baquero (General, Albacete), D. Hernández (General, Ciudad Real), A. Pantoja (Virgen de la Salud, Toledo), C. Vega-del-Val (HUBU, Burgos), L. Castañón (CAULE, León), E.P. Gutiérrez (Universitario, Salamanca), M. Benito (Clínico, Valladolid), S. Caserío (Río Hortega, Valladolid), G. Arca (Clínica, Barcelona), M.J. García (S. Creu i S. Pau, Barcelona), M.A. López-Vílchez (H. del Mar, Barcelona), L. Castells (General de Catalunya, Barcelona), M. Domingo (Parc Taulí, Sabadell), W. Coroleu (Germans Trias i Pujol, Badalona), H. Boix (Vall d'Hebron, Barcelona), R. Porta (I. Dexeus Quirón, Barcelona), A. García-Alix (S. Joan de Déu, Barcelona), S. Martínez-Nadal (SCIAS, Barcelona), E. Jiménez (Dr. J. Trueta, Girona), E. Sole (Arnau de Vilanova, Lleida), M. Albújar (Joan XXIII, Tarragona), E.M. Fernández (Infanta Cristina, Badajoz), A.R. Barrio (S. Pedro de Alcántara, Cáceres), E. Piñán (Mérida), A. Avila-Alvarez (CHU A Coruña), M.E. Vázquez (Lucus Augusti, Lugo), N. Balado (CHU, Orense), P.A. Crespo (CHU, Pontevedra), M.L. Couce (Clínico, Santiago de Compostela), A. Concheiro-Guisán (Xeral, Vigo), I. Esteban (S. Pedro, Logroño), A. Lavilla (CH, Navarra), V. Alzina (C. Universidad de Navarra), A. Aguirre (Basurto, Bilbao), B. Loureiro (Cruces, Bilbao), I. Echániz (Quirón, Bilbao), M.D. Elorza (H.U. Donostia, San Sebastián), A. Euba (HUA Txagorritxu, Vitoria).

## Bibliografía

- Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;133:1146-1150.
- Olsen SL, Dejonge M, Kline A, Liptsen E, Song D, Anderson B, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2013;131:591-603.
- Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86:345-50.
- Sabir H, Cowan FM. Prediction of outcome methods assessing short- and long-term outcome after therapeutic hypothermia. *Seminars Fetal Neonatal Medicine*. 2015;20:115-21.
- Van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review. *Pediatrics*. 2013;131:88-98.
- Rasmussen LA, Cascio MA, Ferrand A, Shevell M, Racine E. The complexity of physicians' understanding and management of prognostic uncertainty in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2019;39:278-85.
- Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, Lubian-Lopez S, Grupo de Trabajo E-E. Care of the newborn with perinatal asphyxia candidate for therapeutic hypothermia during the first six hours of life in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:211-21.
- Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserio S, Moral MT, et al. Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:12-23.
- Blanco D, Garcia-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabanas F, et al. Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy Standard guidelines for its clinical application. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75, 341 e341-20.
- Strohm B, Azzopardi D, Group UTCRS. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:373-5.
- Alsina M, Martin-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gaya F, Garcia-Alix A. The severity of hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with multiple organ dysfunction in the hypothermia era. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18:234-40.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N England J Med*. 2009;361:1349-58.
- Skranes JH, Lohaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan F, et al. Amplitude-Integrated electroencephalography improves the identification of infants with encephalopathy for therapeutic hypothermia and predicts neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *J Pediatr*. 2017;187:34-42.
- Del Rio R, Ochoa C, Alarcon A, Arnaez J, Blanco D, Garcia-Alix A. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review. *PLOS ONE*. 2016;11:e0165744.
- Elshorbagy HH, Azab AA, Kamal NM, Barseem NF, Bassiouny M, Elsayed MA, et al. Value of electroencephalographic monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11:309-15.
- Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2009;40:215-26.
- Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994;93:234-40.
- Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Pediatr*. 2012;101:316-20.
- Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011;76:2055-61.
- Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, et al. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2018;192:33-40.
- Barta H, Jermendy A, Kolossvary M, Kozak LR, Lakatos A, Meder U, et al. Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatr*. 2018;18:302.
- Heursen EM, Zuazo Ojeda A, Benavente Fernandez I, Jimenez Gómez G, Campuzano Fernández-Colima R, Paz-Expósito J, et al. Prognostic value of the apparent diffusion coefficient in newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Neonatology*. 2017;112:67-72.

23. Agut T, Leon M, Rebollo M, Muchart J, Arca G, Garcia-Alix A. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: Accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr*. 2014;14:177.
24. Natarajan N, Pardo AC. Challenges in neurologic prognostication after neonatal brain injury. *Semin Perinatol*. 2017;41:117–23.
25. Arca G, Garcia-Alix A, Arnaez J, Blanco D, en nombre de Hipo SEN. [Sedation in term or near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy who require therapeutic hypothermia]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:52–3.
26. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, 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.
27. Craig AK, James C, Bainter J, Evans S, Gerwin R. Parental perceptions of neonatal therapeutic hypothermia; emotional and healing experiences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;26:1–171.
28. Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido. Guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
29. Craig A, Deerwester K, Fox L, Jacobs J, Evans S. Maternal holding during therapeutic hypothermia for infants with neonatal encephalopathy is feasible. *Acta Paediatr*. 2019 Feb 5, doi: 10.1111/apa.14743.
30. Thyagarajan B, Baral V, Gunda R, Hart D, Leppard L, Vollmer B. Parental perceptions of hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:2527–33.
31. Thyagarajan B, Tillqvist E, Baral V, Hallberg B, Vollmer B, Blenow M. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible. *Acta Paediatr*. 2015;104:146–51.
32. Chang LL, Wynn JL, Pacella MJ, Rossignol CC, Banadera F, Alviedo N, et al. Enteral feeding as an adjunct to hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology*. 2018;113:347–52.
33. Hazeldine B, Thyagarajan B, Grant M, Chakkarapani E. Survey of nutritional practices during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ Paediatr Open*. 2017:e000022, doi: 10.1136/bmjpo-2017-000022.
34. Lemmon ME, Donohue PK, Parkinson C, Northington FJ, Boss RD. Communication challenges in neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2016;138, pii: e20161234. doi: 10.1542/peds.2016-1234.
35. Craig AK, Gerwin R, Bainter J, Evans S, James C. Exploring parent experience of communication about therapeutic hypothermia in the Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care*. 2018;18:136–43.
36. Wilkinson D. The window of opportunity for treatment withdrawal. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:211–5.
37. Bonifacio SL, deVries LS, Groenendaal F. Impact of hypothermia on predictors of poor outcome: How do we decide to redirect care? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20:122–7.
38. Garcia-Alix A, Arnaez J, Cortes V, Girabent-Farres M, Arca G, Balaguer A. Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: Most deaths followed end-of-life decisions within three days of birth. *Acta Paediatr*. 2013;102:1137–43.
39. Lemmon ME, Bidegain M, Boss RD. Palliative care in neonatal neurology: Robust support for infants, families and clinicians. *J Perinatol*. 2016;36:331–7.
40. Martinez-Biarge M, Blanco D, Garcia-Alix A, Salas S, Grupo de Trabajo de Hipotermia de la Sociedad Espanola de Neonatología. [Follow-up of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81, 52 e51-14.