

# Escenarios para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica e inicio de tratamiento con hipotermia controlada en recién nacidos con asfixia perinatal

Scenarios for the diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy and initiation of therapeutic hypothermia treatment in newborns with perinatal asphyxia

Cenários para o diagnóstico da encefalopatia hipóxico-isquemia e início de tratamento de hipotermia terapêutica a recém-nascidos com asfixia perinatal

Fernando Silvera<sup>1</sup>, Juan Pablo Gesuele<sup>2</sup>, Leandro Lucas<sup>3</sup>, Gabriela Vidal<sup>4</sup>, Viviana Martínez<sup>5</sup>, Ma. José Abisab<sup>5</sup>, Tamara Herrera<sup>4</sup>, Gisela Robatti<sup>5</sup>, Florencia Birriel<sup>6</sup>

## Resumen

La hipoxia isquemia perinatal y su complicación más temida, la encefalopatía hipóxica isquémica, continúa siendo uno de los principales motivos de ingreso a las unidades de cuidados neonatales. En la actualidad la hipotermia controlada es el tratamiento recomendado para los pacientes con encefalopatía moderada a severa, dado su carácter de neuroprotección ante la injuria cerebral hipóxico isquémica. Si bien los criterios de inclusión en esta terapia han sido bien establecidos, aún hay dificultades tanto en la identificación precoz de aquellos que pueden verse beneficiados, como en la toma de decisiones ante situaciones de controversia entre la evidencia disponible y la que se está gestando en estudios en curso. Este artículo pretende aportar herramientas al clínico para abordar diferentes escenarios que surgen de la práctica diaria.

**Palabras clave:** Asfixia  
Hipoxia-isquemia Encefálica  
Hipotermia Inducida  
Recién Nacido

1. Ex Prof. Agdo. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR. Grupo trabajo Neuroprotección. Servicio Recién Nacidos. CHPR.

2. Prof. Adj. Escuela de Parteras. Facultad de Medicina. UDELAR. Grupo trabajo Neuroprotección. Servicio Recién Nacidos. CHPR.

3. Ex Asist. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR. Grupo trabajo Neuroprotección. Servicio Recién Nacidos. CHPR.

4. Asist. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR. Grupo trabajo Neuroprotección. Servicio Recién Nacidos. CHPR.

5. Ex Residente Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR. Grupo trabajo Neuroprotección. Servicio Recién Nacidos. CHPR.

6. Imagenóloga. Sanatorio IMPASA. Grupo trabajo Neuroprotección. Servicio Recién Nacidos. CHPR. Depto. Neonatología. CHPR.

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica, realizando la aprobación final de la versión a publicar.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 24 mayo 2022.

Fecha aprobado: 15 junio 2023.

## Summary

Perinatal hypoxic ischemia and its most feared complication, hypoxic ischemic encephalopathy, remain one of the main reasons for admission to neonatal care. Controlled hypothermia is currently the recommended treatment for patients with moderate to severe encephalopathy, given its neuroprotective nature against hypoxic-ischemic brain injury. Although the inclusion criteria for this therapy have been well established, there are still difficulties both in the early identification of those who may benefit, and in making decisions regarding situations of controversy between the available evidence and that being developing in ongoing studies. This paper aims at providing tools so that clinicians can address different scenarios that arise during their daily practice.

**Key words:** Asphyxia  
Brain Hypoxia-Ischemia  
Induced Hypothermia  
Newborn

## Resumo

A hipóxia isquêmica perinatal e sua complicação mais temida, a encefalopatia hipóxico-isquêmica, continuam sendo um dos principais motivos de internação em unidades de cuidados neonatais. A hipotermia controlada é atualmente o tratamento recomendado para pacientes com encefalopatia moderada a grave, dada a sua natureza neuroprotetora contra lesão cerebral hipóxico-isquêmica. Embora os critérios de inclusão dessa terapia estejam bem estabelecidos, ainda há dificuldades tanto na identificação precoce daqueles que podem se beneficiar, quanto na tomada de decisões em situações de controvérsia entre as evidências disponíveis e aquelas que estão se desenvolvendo em estudos em andamento. Este paper tem como objetivo fornecer ferramentas aos clínicos para abordar diferentes cenários que surgem da prática diária.

**Palavras chave:** Asfixia  
Hipóxia-Isquemia Cerebral  
Hipotermia Induzida  
Recém-Nascido

## Introducción

La encefalopatía neonatal (EN) asociada a eventos perinatales es una patología prevalente a nivel mundial, se ha calculado una incidencia de 8,5 casos cada 1.000 nacidos vivos (1,15 millones de neonatos), 96% de éstos en países de medianos y bajos ingresos económicos<sup>(1)</sup>. La incidencia depende de los criterios utilizados para su cálculo, en los países desarrollados se estima en 1,6/1.000 nacidos vivos (0,5-2,5/1.000 nacidos vivos), para Latinoamérica la información es escasa al respecto. Un reporte de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) encontró una prevalencia de 5,1% y una mortalidad de 42% para cinco países (33 unidades analizadas)<sup>(1,2)</sup>.

En Uruguay, no hay datos recientes. Briozzo L y Sosa CG refirieron una prevalencia de 2,12% en el año 2003; por otro lado, desde hace más de diez años la asfixia perinatal es la tercera causa de muerte en el período neonatal, solo superada en frecuencia por la prematuridad y las malformaciones congénitas<sup>(3)</sup>.

La morbilidad determinada por la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) varía con el grado de severidad y las medidas terapéuticas interpuestas, entre ellas, se cita retardo mental, epilepsia, alteraciones neurosensoriales y parálisis cerebral<sup>(4)</sup>. La hipotermia controlada (HTC) se ha convertido en el tratamiento de elección para recién nacidos con EHI moderada a severa, estudios randomizados controlados y metaanálisis han demostrado que esta terapia es eficaz en reducir alteraciones del neurodesarrollo a los 18-24 meses, así como la incidencia de muerte<sup>(5)</sup>. En pacientes tratados con HTC en países de altos ingresos la mortalidad alcanza el 26%, mientras que entre los sobrevivientes el 26% presenta alteraciones mayores del neurodesarrollo, 25% muestra reducción significativa del índice de desarrollo mental y 23% parálisis cerebral<sup>(6)</sup>.

Sin embargo, hay que ser cautelosos al extrapolar estos resultados. El estudio Helix, realizado en países del sudeste asiático categorizados como de medianos y bajos recursos económicos, incluyendo unidades con capacidad de cuidados terciarios y equipamiento con servocontrol de temperatura, ha lanzado una voz de alarma al no demostrar beneficios a los 18-24 meses cuando se compararon pacientes que recibieron HTC con grupo control, observando además un aumento de la mortalidad<sup>(7)</sup>. Estos resultados ameritan una revisión de la seguridad y efectividad de la HTC en países de medianos y bajos recursos económicos, básicamente por las dificultades en contar con personal entrenado y adecuado en número para los cuidados necesarios, por las características particulares de la población asistida, así como por las limitaciones en la disponibilidad de dispositivos adecuados de enfriamiento.

En Uruguay la aplicabilidad de HTC es muy variable, los centros con mayor número de casos se encuentran en Montevideo, pero desde hace algunos años la terapia también se lleva a cabo en centros del interior del país, destacándose un creciente interés en asegurar la calidad de los cuidados. Sin embargo, el manejo adecuado de estos pacientes es difícil de lograr si el número de casos es muy espaciado en el tiempo. A esto debe agregarse el desafío que puede significar para el clínico iniciar el enfriamiento cuando se evidencian aspectos controversiales vinculados a aquellos pacientes que no cumplen de manera estricta con los criterios de inclusión utilizados en los estudios fundacionales de HTC<sup>(8)</sup>.

Por otro lado, es muy importante considerar que la neuroprotección es un concepto mucho más amplio que administrar HTC. Tan o más importante es el manejo de las diferentes alteraciones que pueden aumentar el daño iniciado a partir de la injuria hipóxico isquémica (HI). Para esto es fundamental el entrenamiento para una resucitación adecuada y un correcto manejo posterior. Esto incluye una ventilación gentil (evitando lesión pulmonar, así como híper e hipocapnia), un adecuado uso del oxígeno (evitando hipo e hiperoxia), el soporte hemodinámico precoz (diagnosticando y tratando precozmente la disfunción cardíaca y la hipotensión), el control y aporte precoz de glucosa en caso de necesidad (evitando la hipoglucemia y controlando la hiperglucemia), el manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base, así como el diagnóstico y tratamiento oportuno de las convulsiones.

En esta revisión nos proponemos ofrecerle al equipo asistencial un análisis de las herramientas disponibles para el diagnóstico precoz de EHI pasible de HTC, así como una revisión de la evidencia en aque-

llos aspectos en discusión, sumándole la postura del grupo de trabajo al cual pertenecemos, que desarrolla su actividad en un centro asistencial terciario de referencia nacional para los pacientes del subsistema público, con diez años de experiencia en esta terapia<sup>(9)</sup>.

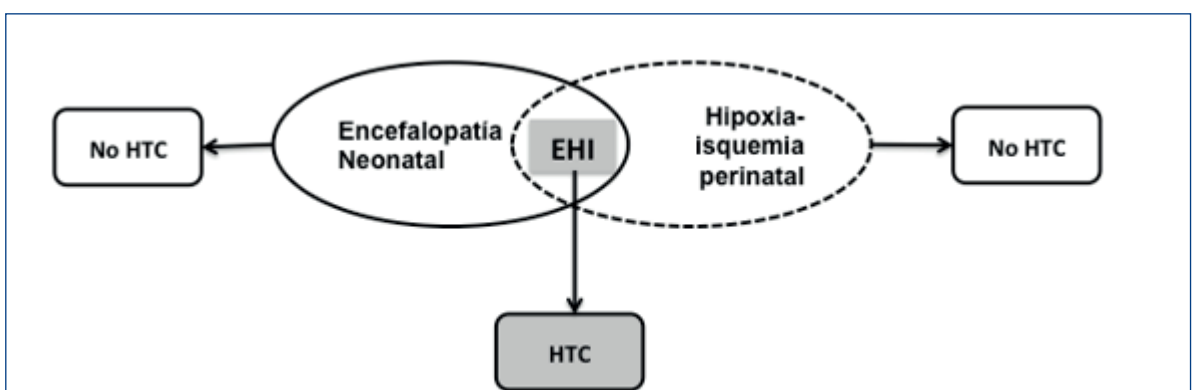
### Encefalopatía neonatal, hipoxia isquemia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica

Un aspecto fundamental para la toma de decisiones es tener claras las definiciones de EN, de asfixia perinatal (AP) y de EHI, ya que de esto surgirán las conductas a seguir (Figura 1).

- En recién nacidos con edad gestacional mayor a 35 semanas, la EN ha sido definida como “un síndrome clínico caracterizado por algún grado de alteración de la conciencia, el tono y los reflejos que por lo general se acompaña de dificultades en el inicio o sostén del esfuerzo respiratorio”<sup>(10)</sup>. Las posibles causas de EN son múltiples, si bien hay autores que refieren a la HI perinatal en 50% a 80% de los casos, debe reconocerse que también alteraciones malformativas cerebrales, metabólicas, infecciones del período perinatal, anomalías placentarias y del cordón umbilical, sumados a coagulopatías y accidentes vasculares (stroke perinatal) puede estar en la base etiológica o sumar sus efectos a alteraciones HI. Por otro lado, en un importante número de casos no puede identificarse claramente la causa de EN<sup>(11)</sup>. Por tanto, queda claro que es un error relacionar la EN de manera exclusiva con la HI perinatal.

- La HI suficiente para determinar injuria cerebral ha sido bien definida por la Academia de Ginecología y Obstetricia de Estados Unidos de acuerdo a la presencia de los siguientes criterios<sup>(10)</sup>.

a) Criterio metabólico:  $\text{pH} \leq 7,0$  o déficit de base  $\geq 12$  mmol/L en sangre de cordón.



**Figura 1.** Inclusión de pacientes en HTC, reconociendo la conjunción de los signos de encefalopatía neonatal y de asfixia perinatal como requisitos ineludibles para la indicación de hipotermia controlada.

b) Criterio clínico: Apgar  $\leq 5$  al minuto 10 de vida o ventilación asistida al nacer o continuada al menos por 10 minutos.

c) En el entorno de un evento perinatal agudo o centinela:

- o Prolapso de cordón o rotura de cordón.
- o Rotura uterina.
- o Trauma materno.
- o Hemorragia materna.
- o Paro cardiorrespiratorio materno.
- o Anemia fetal por vasa previa o hemorragia materno fetal masiva.
- o Alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal: ausencia de variabilidad, desaceleraciones tardías reiteradas, bradicardia o patrón sinusoidal.

Por tanto, para definir la HI y vincularla al período perinatal es necesaria la sumatoria de las variables incluidas en los ítems a + b + c.

La EHI queda definida por el paciente que presenta signos clínicos de EN y cumple con los criterios de HI perinatal.

### Identificación del paciente con EHI: el examen clínico

El diagnóstico precoz de la EHI es el paso fundamental para el inicio temprano de la terapia, reconociendo que la evidencia disponible muestra los mejores resultados cuando se inicia en las primeras seis horas de vida (más aun antes de las tres horas desde el nacimiento), además de tener valor pronóstico sobre las alteraciones de la función motora a los dos y cuatro años de vida sumado a una buena correlación con los hallazgos en resonancia nuclear magnética (RNM) en el período neonatal<sup>(12)</sup>.

El examen clínico inicial debe realizarse inmediatamente después de la estabilización cardiorrespiratoria, repitiéndose de manera seriada a partir de las primeras horas de vida para tener un criterio de evolutividad clínica, que es importante para el diagnóstico y pronóstico, de preferencia por el mismo operador, consignando los hallazgos. Una herramienta que ha demostrado ser útil para la identificación de la EHI y del nivel de gravedad es la utilización de registros de video (por ejemplo, con equipo celular), que pueden compartirse en tiempo real o a posteriori con otros técnicos de más experiencia o incluso con otros especialistas<sup>(13)</sup>, además de la importancia para establecer el criterio evolutivo de la patología en curso.

Considerando que la injuria cerebral es un proceso evolutivo, es habitual que los signos clínicos se modifiquen en las primeras horas de vida, en ocasiones haciéndose evidentes más allá del período ideal para iniciar terapias neuroprotectoras. Un ejemplo de ello

es el momento de aparición de las crisis convulsivas cuyo tiempo promedio de presentación es entre las 12 y 24 horas de vida, coincidente con el período de falla energética secundaria (8 a 16 horas con un máximo de 24-48 horas)<sup>(14)</sup>.

### Categorización de la EHI: escalas de valoración

Se han validado varias escalas o scores (Sarnat y Sarnat, Thompson, Siben, NE-RS) como forma de sistematizar el examen clínico y evaluar el grado de compromiso neurológico. Entre ellas, el score de Sarnat y Sarnat con sus diferentes modificaciones ha sido el más utilizado en estudios clínicos<sup>(15)</sup>. Más recientemente, a partir de la implementación de la terapia con HTC, se ha valido el score de Sarnat total (agrega puntos a las categorías de severidad), que permite detectar recién nacidos en alto riesgo de lesión cerebral, aunque en la práctica clínica ofrece dificultades para separar los pacientes con EHI leve o moderada<sup>(16)</sup>. Evalúa siete categorías de signos clínicos, un puntaje  $\geq 6$  identifica afectación al menos moderada, mientras que el total de puntos  $\geq 5$  resultó predictivo para alteraciones del neurodesarrollo (área bajo la curva 0,83, IC95% 0,76-0,91). En la tabla 1 se muestra un ejemplo del cálculo realizado con el score de Sarnat y Sarnat total en las primeras seis horas de vida. Obsérvese que si bien hay cambios en el puntaje total, a las tres horas de vida es  $> 6$  y esto se mantiene a las seis horas.

La escala SIBEN se desarrolló a partir del score de Sarnat y Sarnat, con el objetivo de simplificar el resultado del examen clínico de manera rápida, sin utilizar paraclínica ni considerar la presencia de convulsiones, atribuyendo un mismo valor a las nueve variables consideradas<sup>(17)</sup>. A cada variable se le atribuye un valor de 1 o 0, la categoría que sume más puntos a partir de  $\geq 3$  determina la severidad de la EHI. La escala SIBEN define de manera más precisa el umbral que diferencia los pacientes con EHI moderada de los pacientes con EHI leve, identificando los recién nacidos con riesgo aumentado de presentar convulsiones en la evolución, alteraciones en el electroencefalograma (EEG) o en los estudios de resonancia magnética, o ambos<sup>(18)</sup>. Esta escala además se correlaciona fuertemente con la de Sarnat y Sarnat (90% de acuerdo). En la tabla 2 se muestra un ejemplo del uso de esta escala calificando como EHI moderada a la hora de vida. Aún no hay estudios que analicen la relación de esta escala con la evolución neurológica a largo plazo.

Recientemente se ha publicado la escala NE-RS, que ha demostrado su aplicabilidad y validez en el diagnóstico de la EHI, así como su grado de severidad ([https://www.neurologianeonatal.org/wp-content/uploads/2021/06/Figura\\_Escala.pdf](https://www.neurologianeonatal.org/wp-content/uploads/2021/06/Figura_Escala.pdf))<sup>(19)</sup>. Esta escala

**Tabla 1.** Score de Sarnat y Sarnat total. Los valores corresponden a un ejemplo en las primeras seis horas de vida.

Signos Clínicos	Severidad de EN				Horas del nacimiento					
	Normal (N=0)	Leve (L=1)	Moderada (M=2)	Severa (S=3)	1	2	3	4	5	6
Nivel de conciencia	Alerta	Hiperalerta	Letargia	Estupor/coma	2	2			2	
Actividad espontánea	Normal	Normal/aumentada	Disminuida	Sin actividad	2	2			2	
Postura	Normal	Normal	Flexión distal o extensión completa	Descerebrada	2	1			1	
Tono	Normal	Normal	Hipotonía	Flácido	3	2			2	
Succión	Normal	Normal o incompleta	Débil	Ausente	3	2			1	
Moro	Normal	Normal	Incompleto	Ausente	3	2			2	
Sistema autónomo	Normal	Pupilas: Midriasis reactiva. FC: normal/taquicardia Respiración normal.	Miosis, FC: bradicardia, Respiración periódica.	Midriasis no reactiva, FC: Bradicardia, Apnea	2	1			1	
<b>Score total</b>					<b>17</b>	<b>12</b>			<b>11</b>	

**Tabla 2.** Escala SIBEN, ejemplo de su utilización en la categorización de la EHI en las primeras seis horas de vida.

Categorías	Variables		
	EHI leve	EHI moderada	EHI severa
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letargia <b>1</b>	Estupor/coma
Actividad espontánea	Normal	Disminuida <b>1</b>	Ausente
Postura	Flexión distal leve <b>1</b>	Flexión distal marcada	Descerebración
Tono	Normal	Hipotonía <b>1</b>	Flaccidez
Succión	Débil <b>1</b>	Débil o ausente	Ausente
Reflejo de Moro	Completo/fuerte	Incompleto/débil	Ausente <b>1</b>
Pupilas	Midriasis reactiva	Miosis <b>1</b>	Midriasis arreactiva
Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradicardia <b>1</b>	Variable
Respiración	Espontánea y continua <b>1</b>	Espontánea pero periódica	Apnea
Total 1 hora	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
Total 2 horas			
Total 3 horas			
Total 4 horas			
Total 5 horas			
Total 6 horas			

tiene siete variables a evaluar, entre las que no se encuentran los reflejos primitivos y el examen pupilar, incluye la presencia de convulsiones y requiere de la realización de EEG de amplitud integrada (EEGa), esto limita su uso a aquellos centros que cuenten con este recurso tecnológico, pero no invalida su aplicación pudiendo prescindir de esta herramienta. Recientemente se ha demostrado que es capaz de discriminar entre EHI leve y moderada, un score  $\geq 8$  identifica los pacientes con EHI moderada separando de EHI con área bajo la curva 0,99 (IC95% 0,85-1,00). Mientras que un score  $\geq 30$  identifica pacientes con EHI severa (ABC 0,93; IC95% 0,81-0,99). Además, ha mostrado una fuerte asociación con la presencia de injuria cerebral en los estudios de imagen RNM, además de predecir la evolución neurológica a largo plazo (24 meses)<sup>(19)</sup>.

La recomendación de los autores es que el equipo asistencial adquiera experiencia con cualquiera de las escalas mencionadas.

La escala NE-RS es en la actualidad la de preferencia en nuestro servicio, requiere un proceso de capacitación del personal para evitar variabilidades interobservadores. La grabación del examen del paciente y la segunda opinión también es de utilidad en casos dudosos.

### Aspectos relevantes del examen clínico en la categorización de la EHI

Cualquiera sea la escala o score utilizado es muy importante que el equipo asistencial esté familiarizado con las variables incluidas, de manera de aplicarlas de manera adecuada y alcanzar de esta forma diagnósticos correctos. En este sentido uno de los aspectos que ofrece dificultades en la valoración es el *estado de conciencia*. Por tal motivo, decidimos resumir para este trabajo las principales características que los definen (básicamente en la capacidad de despertar y mantenerse despierto) (Tabla 3).

Otro aspecto del examen clínico relevante es la categorización de la postura del paciente, sobre todo aquellas de mayor afectación del sistema nervioso central. La postura de descerebración refiere a un paciente con brazos y piernas extendidos, muñecas flexionadas y manos fijas. Indican compromiso de tronco encefálico por HI o hemorragia infratentorial, por ejemplo, invariablemente los pacientes están en coma. Mientras que la postura de decorticación está determinada por la flexión de los brazos y dedos de la mano (hipertonía flexora) con extensión de las piernas. Puede acompañarse de opistótonos. Indica alteración hemisférica con integridad del tronco encefálico, siendo la HI perinatal la causa más frecuente<sup>(20)</sup>.

**Tabla 3.** Estados de alteración de conciencia.

Estado	Características
Letargia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve alteración de la capacidad para despertar y mantener la vigilia.</li> <li>• El recién nacido es capaz de despertar ante estímulos nociceptivos moderados, pero la alerta es de corta duración y mantenida sólo mediante estimulación, retornando a un estado soñoliento una vez que el estímulo cesa.</li> <li>• Las respuestas motoras están disminuidas</li> </ul>
Estupor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderada alteración de la capacidad para despertar y mantener la vigilia.</li> <li>• El neonato si despierta, lo hace solamente tras intensa estimulación (generalmente nociceptiva), el periodo de alerta es entonces fugaz y retorna rápidamente a un estado de sueño.</li> <li>• Respuestas motoras marcadamente disminuidas y generalmente consisten en la lenta retirada del miembro estimulado.</li> </ul>
Coma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave alteración de la capacidad para despertar y mantener la vigilia.</li> <li>• El neonato es incapaz de despertar a pesar de intensa estimulación nociceptiva.</li> <li>• Las respuestas motoras, si presentes, son estereotipadas, de inicio súbito y no muestran acostumbramiento.</li> </ul>

Finalmente, tanto el score de Sarnat como la escala SIBEN incluyen en su evaluación el reflejo de Moro y el examen pupilar, los cuales pueden ofrecer dificultades en su realización y evaluación. El reflejo de Moro es dificultoso de obtener en pacientes que permanecen intubados en ventilación mecánica o con prótesis en los miembros. Mientras que el examen de las pupilas también ofrece problemas para determinar su condición. El iris es negro en este momento de la vida, los párpados por lo general están edematizados y la apertura ocular es dificultosa ante el estímulo de la luz, a esto debe sumarse el efecto de los opioides en aquellos pacientes que lo reciban previamente<sup>(19)</sup>. Por su parte, la escala NE-RS incluye la búsqueda y categorización de reflejos miotáticos (rotuliano, aductor o aquileo) cuya valoración también requiere entrenamiento.

### El rol del electroencefalograma de amplitud integrada

El EEGa ha demostrado ser una herramienta adecuada para el diagnóstico precoz de los pacientes con EHI y sus complicaciones, tomándose en cuenta entre los criterios de inclusión en HTC (afectación moderada o severa del voltaje, trazado de brote/supresión, o de actividad convulsiva)<sup>(21)</sup> (Figura 2).

El trazado de EEGa, además, tiene valor para identificar muerte o alteración severa a largo plazo. En pacientes con EHI que no reciben HTC el valor predictivo es bueno ante la persistencia de un trazado alterado entre las 6-24 horas de vida, mientras que para pacientes enfriados el mayor valor predictivo se aprecia ante un trazado alterado hacia las 72 horas de vida<sup>(22)</sup>.

El registro debe iniciarse lo más precozmente posible y siempre antes de las tres horas de vida, su duración mínima debe ser de entre 20-90 minutos y la calidad del registro debe ser óptima para poder sacar conclusiones. La administración de fármacos anti-comiciales, así como de opiáceos, puede determinar cambios transitorios en el trazado del EEGa, por lo general caracterizados por depresión del voltaje y alteración en el patrón de fondo (por ejemplo, aparición de trazado tipo brote/supresión). En el caso del fenobarbital el tiempo para la recuperación puede demorar hasta 2 - 2,5 horas. Estos efectos deben tomarse en cuenta para la toma de decisiones basadas en el EEGa<sup>(23)</sup>.

### Criterios de inclusión en protocolo de hipotermia controlada

- Criterio de edad gestacional y peso al nacer: recién nacidos con EG  $\geq 36$  semanas y PN  $\geq 1.800$  g<sup>(24)</sup>.
- Criterios metabólicos y adaptación a la vida extrauterina (cualquiera de los siguientes):

- pH  $\leq 7,0$  o déficit de base  $\geq -16$  mmol/L, en sangre de cordón o de recién nacido ( $< 1$  h de vida) o pH 7,01 a 7,15 o déficit de base -10 a -15,9 mmol/L, o no disponibilidad de gases sumado a evento perinatal agudo (desaceleraciones tardías o variables, prolapso de cordón o rotura de cordón, rotura uterina, trauma materno, hemorragia materna o paro cardiorrespiratorio materno, desprendimiento de placenta normoinser-ta, nudo real de cordón).

- Apgar  $\leq 5$  al minuto 10 de vida o necesidad de ventilación asistida al nacer o continuada al menos por 10 minutos.

c) Criterios neurológicos (cualquiera de los siguientes):

- Diagnóstico de EHI moderada o severa de acuerdo a los criterios de la escala o score utilizado y/o EEGa integrada (realizado al menos durante 30 minutos) que muestre afectación moderada a severa o actividad convulsiva eléctrica (clínicas o subclínicas).

- La presencia de convulsiones clínicas en contexto diagnóstico de EHI.

### Criterios para el ingreso al protocolo de HTC

Si el paciente cumple con los criterios de edad gestacional y peso al nacer, presentando las alteraciones del metabolismo ácido base y de la adaptación inmediata a la vida extrauterina (definidas por el score de Apgar o la necesidad de ventilación asistida por 10 minutos) debe realizarse el examen neurológico una vez estabilizado el paciente y categorizarlo de acuerdo a una de las escalas disponibles en su unidad. De contar con EEGa, puede utilizarse para el diagnóstico. Si se diagnóstica EHI moderada a severa, o se objetivan convulsiones clínicas o subclínicas en el contexto de HI y el paciente tiene menos de seis horas de vida, entonces aplica para el inicio de HTC.

### Contraindicaciones para realización de HTC

Las contraindicaciones surgen de los criterios utilizados en los protocolos de los estudios más importantes realizados, en este trabajo no se incluyeron y por tanto se desconoce el efecto de la HTC en pacientes que:

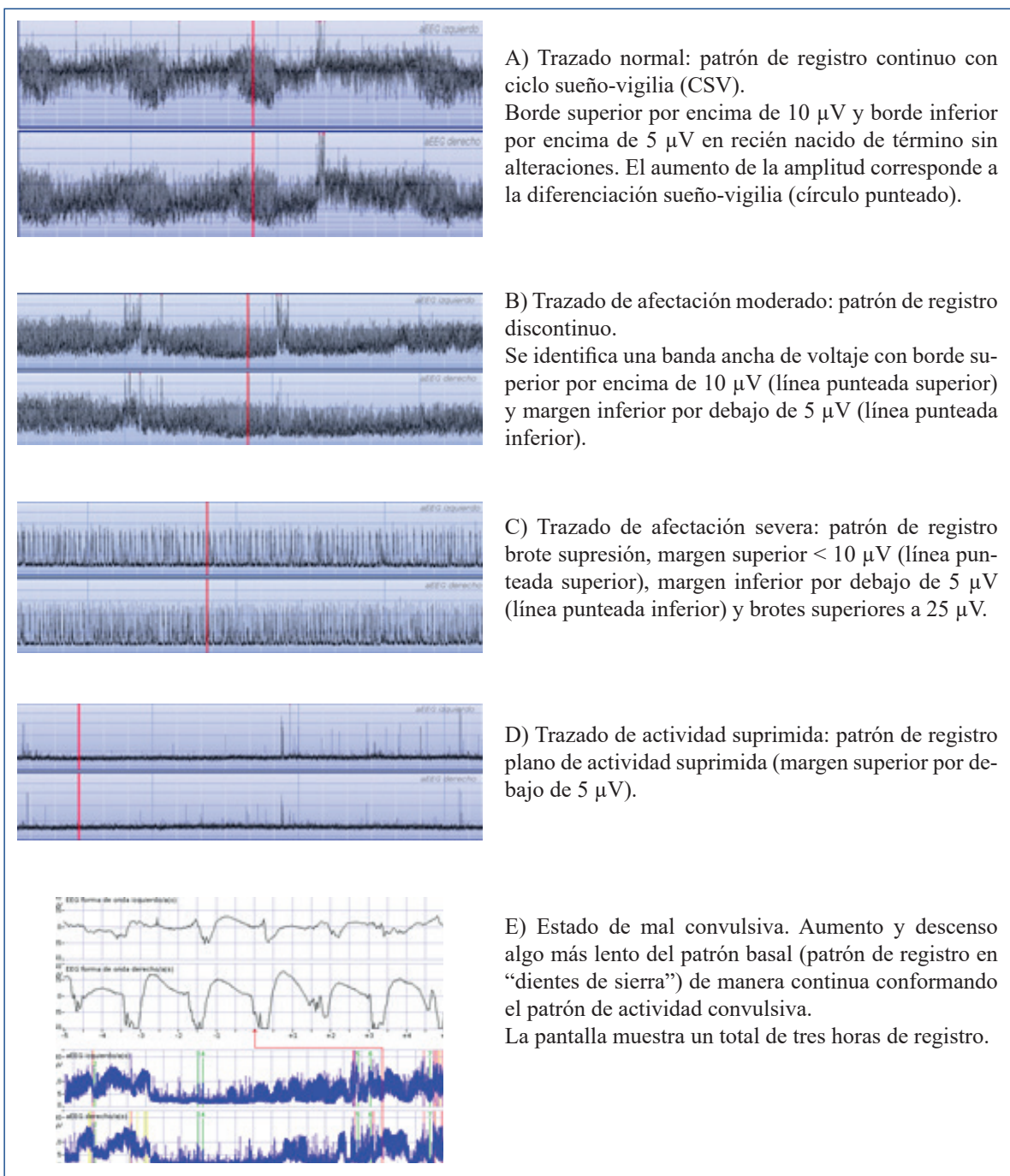
- Se encuentran en situación crítica por patología de base fuera de la HI perinatal (hernia diafragmática congénita, cardiopatía congénita compleja, etc.).

- Se plantea o tiene diagnosticadas cromosomopatías, como las trisomías 13 y 18 (no abarca el síndrome de Down).

- Se piensa que la muerte es inevitable (paciente en situación agónica).

- Presentan sangrado masivo que pone en riesgo la vida del paciente.

- Presentan trauma de cráneo con sangrado intra-



**Figura 2.** Patrones de trazado de EEG de amplitud integrada (EEGa) en recién nacidos. Los cuadros B al E entran en los criterios de inclusión de HTC en el contexto de EHI (registros realizados por los autores).

craneano severo, el hematoma subgaleal puede ser una contraindicación relativa de acuerdo a su evolución por la magnitud del sangrado y la posibilidad de coagulopatía de consumo.

- Los padres no consienten que el paciente reciba HTC.

### Los pacientes en situación dudosa, ¿iniciar o no HTC?

La administración de HTC “fuera” de los criterios de inclusión reconocidos, por lo general atiende a tres aspectos: pacientes que no cumplen de manera completa con los criterios metabólicos o clínicos, pacientes que no cumplen con los criterios de edad gestacional



o peso al nacer y pacientes que están fuera del tiempo recomendado para el inicio de la terapia.

La decisión de enfriamiento requiere de un análisis actualizado de la evidencia y consideraciones éticas, es imprescindible sopesar riesgos y beneficios para cada paciente en particular, aun cuando existan guías o recomendaciones generales al respecto<sup>(8)</sup>. No es infrecuente observar que se coloquen pacientes en enfriamiento basados en resultados de estudios retrospectivos o de baja calidad de evidencia, aquí el argumento que prima son los antecedentes de estudios que muestran resultados favorables al paciente que contrastan con las devastadoras consecuencias de la asfixia perinatal<sup>(25)</sup>. Para aplicar este razonamiento deben asegurarse los cuidados que se ofrecerán al recién nacido, además de contar y cumplir de manera estricta con un protocolo probado de intervención, atendiendo al principio de que el tratamiento no determine o aumente el daño ya instalado. En este sentido, el adecuado entrenamiento del personal en la terapia de enfriamiento (considerando la evaluación de los criterios de inclusión, pasando por el conocimiento de los métodos de enfriamiento y la detección precoz de complicaciones) es un requisito ineludible.

### ¿Hipotermia pasiva o activa?

La necesidad de iniciar el enfriamiento lo más rápido posible ha llevado a que los clínicos realicen precozmente medidas para evitar el sobrecalentamiento y mantener la temperatura en el rango de neuroprotección (33,5 °C - 34,5 °C). La hipotermia pasiva (ausencia de aporte de calor) definida por contraste con la hipotermia activa (en la que se coloca una fuente de frío) es una estrategia que se utiliza a partir de la sala de nacimientos y se mantiene en aquellos pacientes que requieren ser trasladados a centros donde se continuará con el enfriamiento.

Esta medida mostró resultados contradictorios en cuanto a su seguridad en estudios retrospectivos. Carreras N y colaboradores (n = 67) reportaron el riesgo aumentado de hipotermia profunda ( $\leq 32$  °C) y sus complicaciones sobre todo en el contexto de EHI severa y acidosis metabólica severa en gases de cordón, mientras que Jayasinghe D y colaboradores (n = 26) no observaron efectos adversos<sup>(26,27)</sup>.

Entre los aspectos a considerar para la elección del método de enfriamiento está la estabilidad en el rango de temperatura deseado durante el periodo de enfriamiento, considerando que hay estudios que establecen peores resultados en la injuria cerebral ante el aumento de la variabilidad<sup>(28)</sup>.

Los principales estudios de HTC utilizaron el enfriamiento activo como método para alcanzar la tem-

peratura objetivo, la cual parece ser más eficaz para mantener la estabilidad en el valor objetivo<sup>(28)</sup>. A su vez, el enfriamiento activo puede realizarse por métodos servocontrolados (dispositivos vinculados a la temperatura central del paciente) o no servocontrolados (planchas de hielo). Ambas estrategias han demostrado buenos resultados; sin embargo, cualquiera sea el método utilizado, el contar con un número adecuado de personal de enfermería (1 enfermero : 1 paciente en HTC), sumado a la experiencia del equipo asistencial, son los determinantes de la seguridad de la terapia y su eficacia.

### Posibles escenarios para el inicio del tratamiento neuroprotector

La forma de presentación de la HI perinatal y de la EHI, así como los tiempos en los cuales se diagnostica, determinan variados escenarios en los que el clínico debe decidir cuál es la mejor opción para el paciente.

En la tabla 4 se resume una serie de escenarios y situaciones a los que el clínico puede enfrentarse, aclarándose cuáles son las recomendaciones actuales (tomando como base a la Academia Americana de Pediatría)<sup>(29)</sup>, la evidencia en la que se basan y la conducta que llevamos adelante en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (lo cual no implica que se recomienden para otras instituciones).

- La edad gestacional es uno de los puntos controversiales, si bien la mayoría de los estudios randomizados controlados consideran incluir pacientes a partir de las 36 semanas, hay estudios que muestran seguridad y resultados favorables en pacientes con edad gestacional de 35 semanas (0-6 días), por lo que en nuestro servicio consideramos su inclusión considerando la información a los padres<sup>(30)</sup>. Mientras que en pacientes con edad gestacional < 35 semanas sometidos a HTC se ha observado una elevada incidencia de efectos adversos (sobre todo alteraciones de la coagulación y hemorragia intracraneal), así como aumento de la incidencia del resultado combinado de muerte y discapacidad, por lo que en la actualidad no se recomienda la aplicación<sup>(31,32)</sup>. Se encuentra en progreso el estudio Preemie Hypothermia for Neonatal Encephalopathy (33-35 s y > 1500 g) (NCT01793129) que puede mostrar nuevos resultados al respecto.

- La presencia de EN desde la sala de partos con gases de cordón umbilical en rango de normalidad siempre debe hacer pensar en una causa diferente a la HI (alteraciones a nivel vascular cerebral, malformativas, neuromusculares, infecciosas o genéticas)<sup>(33,34)</sup>. Sin embargo, la ausencia de acidosis severa o moderada (pH > 7,10 y/o BE < -12) no es enteramente incompa-

**Tabla 4** Posibles escenarios e indicación de HTC. En gris los aspectos controversiales. EC: eventos centinelas. Recomendación: Academia Americana de Pediatría (AAP). Conducta CHPR: se aplicó la jerarquía de nivel de evidencia del Centro de Medicina Basado en la Evidencia de Oxford ([www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf](http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf)).

EG (s)	PN (g)	Criterios metabólicos (con o sin EC)	Apgar < 5 5to min, o IOT y VM mantenida	Examen clínico	EEGa	Horas de vida	Recomendación	Nivel de Evidencia actual	Conducta CHPR
≥ 36 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI Moderada /severa	Afección moderada/severa	<6	Iniciar HTC	1a	Inicia HTC
≥ 36 s	≥ 1800g	NO	SI	EHI Moderada /severa	Afección moderada/severa	<6	Sin recomendación		Inicia HTC
≥ 35 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI Moderada /severa	Afección moderada/severa	<6	Iniciar HTC	4	Inicia HTC. Informe a los padres
< 35 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI Moderada /severa	Afección moderada/severa	<6	No iniciar HTC	3b (en estudio)	No inicia HTC
≥ 35 s	< 1800g	SI	SI	EHI Moderada /severa	Afección moderada/severa	<6	No iniciar HTC		No inicia HTC
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI Moderada /severa	Afección moderada/severa	6 - 24 hs	No iniciar HTC	En estudio	Inicia HTC (nivel de evidencia 2, 1 estudio). Informe a los padres
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI leve	NO afección o leve	< 6	No iniciar HTC	5	No inicia HTC
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI leve? EHI moderada?	No afección o leve	< 6	Sin recomendación	No hay estudios	Revisión de examen clínico, EEGa, EC. Informe a los padres
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	SI	Sin EN	Normal	< 6	No iniciar HTC	1	No inicia HTC
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	SI	Sin EN o EHI leve Inicia que agrega convulsiones entre 6-12 hs	Convulsiones en EEG	>6	Sin recomendación	No hay estudios	Inicia HTC en alta sospecha de HI perinatal. Informe a los padres
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	Apgar > 5	EHI Moderada/severa	Afección moderada/severa	<6	Iniciar HTC	5	Inicia HTC

tible con hipoxia cerebral severa. Las causas no están del todo esclarecidas, habiéndose planteado posible recuperación de la hipoxia in utero, acidosis paradójal, o la presencia de eventos concomitantes (por ejemplo, corioamnionitis e infección fetal) que pueden determinar daño cerebral sin necesidad de hipoxia severa<sup>(35)</sup>. La recomendación es poner en consideración los demás elementos que orienten al evento hipóxico isquémico, sobre todo la presencia de eventos centinelas, en estos casos consideramos la administración de HTC.

- El tiempo de vida al momento del inicio de la HTC es un punto muy importante, el enfriamiento iniciado luego de las seis horas de vida aún no cuenta con resultados concluyentes. Laptook AR y colaboradores randomizaron 168 recién nacidos de término o casi término con EHI moderada a severa a recibir HTC o tratamiento de sostén entre las 6 - 24 horas de vida (media de 16 horas en el grupo HTC). Los resultados mostraron 76% de probabilidad de cualquier reducción de muerte o discapacidad y 64% de probabilidad de una reducción de al menos 2% de muerte o discapaci-

dad a los 18-22 meses<sup>(36)</sup>. Mientras que el estudio de Jia W y colaboradores mostró buenos resultados solo en pacientes con EHI moderada, pero no en los que presentaron EHI severa<sup>(37)</sup>.

La recomendación sigue siendo acortar los plazos de diagnóstico e iniciar el enfriamiento en los plazos requeridos; sin embargo, aquellos pacientes que son trasladados hacia los centros de referencia no siempre pueden cumplir con esta premisa. En nuestros servicios, basados en el referido estudio de Laptook AR, optamos por iniciar HTC en pacientes con 6 a 24 horas de vida, mientras que definitivamente no se recomienda en pacientes mayores a 24 horas de vida.

- Si bien nos es frecuente, la posibilidad de HI y EHI en pacientes con anomalías congénitas o genéticas está vigente, y puede poner al clínico en una disyuntiva. La sola presencia de alteraciones, discapacidades físicas o intelectuales que acompañan a determinadas alteraciones genéticas, no son justificativo para la supresión de un tratamiento médico potencialmente beneficioso para el paciente<sup>(8)</sup>. En nuestro centro estamos a favor

de iniciar HTC en pacientes portadores de anomalías congénitas o alteraciones genéticas cuyo pronóstico de vida es favorable (no consideradas incompatibles con la vida), entre las cuales puede citarse el síndrome de Down, por ejemplo. No hay datos que muestren resultados en este grupo de pacientes, ya que no fueron incluidos en los estudios. Esto determina que la decisión de entrar en HTC deba ser informada y discutida con los padres o responsables.

- El grado de afectación neurológica es determinante para la indicación de HTC. No quedan dudas de que los pacientes sin signos de EN no tienen indicación de HTC, mientras que los pacientes con EHI moderada/severa son los candidatos a recibirla. Diferente es lo que ocurre en aquellos pacientes que cumplen criterios metabólicos y de adaptación a la vida extrauterina pero presentan EHI leve. Hay evidencia creciente de la repercusión neurológica en esta categoría de EHI. Chalak LF y colaboradores encontraron 16% de discapacidad (7% discapacidad severa) a los 18-22 meses de vida con una afectación cognitiva, lenguaje y motor (score de Bayley < 85) en el 40% de los pacientes (n = 43) cuando se catalogaron a las seis horas de vida<sup>(38)</sup>. Por su parte, Finder M y colaboradores describen que pacientes con EHI leve presentaron a los 2 años peores resultados en test cognitivos que pacientes sin EHI. Por otro lado, estos resultados fueron comparables a los pacientes que habiendo tenido una EHI moderada recibieron HT<sup>(38)</sup>.

Aun con estas consideraciones, la evidencia disponible sobre la efectividad y los beneficios de HTC en EHI leve es prometedora, pero todavía insuficiente para recomendar HTC (considerando los riesgos y beneficios de la terapia tal cual está implementada en la actualidad)<sup>(39,40)</sup>. Hay estudios en curso que seguramente aportarán nuevos datos para acercarnos a la conducta más apropiada en estos pacientes: COOLPRIME: Comparative Effectiveness for Cooling Prospectively Infants With Mild Encephalopathy. NCT04621279; COMET: Optimising the Duration of Cooling in Mild Encephalopathy. NCT03409770; TIME: Therapeutic Hypothermia for Infants With Mild Encephalopathy. NCT04176471.

- Una situación frecuente es cuando el examen clínico no es suficientemente claro para *diferenciar EHI leve de moderada* en un paciente con criterios metabólicos y de adaptación a la vida extrauterina presentes. En estos casos puede ser de utilidad revisar todo el proceso diagnóstico desde la búsqueda de eventos centinelas de HI perinatal (se asocian a un 55% de lesiones a nivel cerebral y de los ganglios basales, por lo que es un elemento importante en la toma de decisiones)<sup>(41)</sup>, pasando por la evolución del examen

clínico, la utilización de EEGa y de más de una escala de categorización disponibles, además de solicitar una segunda opinión y registrar en video la situación clínica del paciente. En la actualidad se han utilizado algoritmos de aprendizaje (*machine learning*) para identificar pacientes con EHI y predecir el grado de severidad de ésta basado fundamentalmente en datos clínicos, si bien su aplicación está en desarrollo, han demostrado ser una herramienta eficaz para determinar precozmente la necesidad de HTC<sup>(42)</sup>.

- Una situación que el clínico teme es el paciente que se presenta con criterios metabólicos y de adaptación a la vida extrauterina sin signos de EHI moderada a severa a las seis horas de vida, pero agrega convulsiones en la evolución (entre las 12-24 horas de vida). La EHI es la principal causa de convulsiones en la etapa neonatal, seguida del accidente vascular encefálico y la hemorragia intracraneana<sup>(43)</sup>. Sin embargo, la asociación entre EHI y convulsiones no siempre es fácil de objetivar. Dado que la HTC parece reducir la incidencia y la carga de convulsiones, lo cual es aditivo en su efecto neuroprotector, en nuestro servicio recomendamos iniciar HTC, aun cuando éstas se presenten entre las 6-24 horas de vida<sup>(44)</sup>.

- En los pacientes que son sometidos a HTC el período de recalentamiento e inmediatamente posterior es un tiempo de riesgo para la aparición de convulsiones (“recaída de convulsiones”), al cual hay que estar atentos. Es indispensable el diagnóstico certero de crisis convulsiva, para la cual el registro del EEGa es una herramienta muy útil. Está claro que no hay evidencia de resultados a largo plazo de esta conducta.

- Finalmente, ante la presencia de signos de EHI moderada a severa en un paciente con criterios metabólicos, aun cuando el puntaje de Apgar al quinto minuto sea mayor de 5, debe sospechar la presencia de asfisia perinatal y por tanto en el servicio recomendamos iniciar HTC en esta situación.

## Conclusiones

La HTC es el tratamiento de elección para los pacientes con EHI moderada a severa. Sin embargo, el clínico se enfrenta a varios desafíos, el primero es el diagnóstico acertado y precoz de esta patología. El examen clínico es la mejor herramienta para el diagnóstico y su aplicación a diferentes escalas de severidad, es el método más apropiado para identificar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de la HTC como neuroprotector. En este aspecto la correcta aplicación del EEGa es un complemento muy útil para la toma de decisiones e identificación de actividad convulsiva subclínica. Si bien la HTC ha demostrado ser eficaz con métodos de enfriamiento no servocontrolados y servocontrolados,

es probable que estos últimos sean más seguros en lograr estabilidad en la temperatura objetivo, aunque es el control estricto de la terapia con personal de enfermería entrenado y en número adecuado el que puede brindar las mejores garantías.

Hay numerosos estudios que intentan dar respuesta a algunos aspectos controversiales fundamentalmente vinculados al impacto de la terapia en prematuros moderados o severos, en pacientes con afectación encefálica leve, o en aquellos casos en que el inicio se da más allá del tiempo estipulado. La evidencia disponible a la fecha es escasa y de baja calidad, por lo que iniciar HTC fuera de los criterios de inclusión ya probados, es una decisión que el clínico debe reflexionar antes de tomarla, incluyendo la opinión de los padres, considerando la experiencia del equipo asistencial y la seguridad de un adecuado control de los cuidados en el centro asistencial al que pertenece.

## Referencias bibliográficas

- McIntyre S, Nelson K, Mulkey S, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N. Neonatal encephalopathy: focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2021; 26(4):101265. doi: 10.1016/j.siny.2021.101265.
- Domínguez F, Cardetti M, Rodríguez S, García A, Sola A. Hypoxic ischemic encephalopathy in units reporting to the Ibero-American Society of Neonatology Network: prevalence and mortality. *MEDICC Rev* 2021; 23(1):30-4. doi: 10.37757/MR2021.V23.N1.7.
- Briozzo L, Sosa C, Martínez A, Rodríguez F, Ferreiro G, Panizza R, et al. Análisis de la prevalencia de sufrimiento fetal agudo, asfisia perinatal y síndrome hipóxico isquémico en la maternidad del centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Ginecol Obstet* 2003; 41(3):84-91.
- van Handel M, Swaab H, de Vries L, Jongmans M. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2007; 166(7):645-54. doi: 10.1007/s00431-007-0437-8.
- Marlow N, Shankaran S, Rogers E, Maitre N, Smyser C. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2021; 26(5):101274. doi: 10.1016/j.siny.2021.101274.
- Pappas A, Korzeniewski S. Long-term cognitive outcomes of birth asphyxia and the contribution of identified perinatal asphyxia to cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2016; 43(3):559-72. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.012.
- Thayyil S, Oliveira V, Lally P, Swamy R, Bassett P, Chandrasekaran M, et al. Hypothermia for encephalopathy in low and middle-income countries (HELIX): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18(1):432. doi: 10.1186/s13063-017-2165-3.
- Laventhal N, Barks J. Beyond the clinical trials: off-protocol therapeutic hypothermia. *Clin Perinatol* 2022; 49(1):137-47. doi: 10.1016/j.clp.2021.11.008.
- Silvera F, Gesuele J, Lucas L, Vidal G, Martínez V, Abisab M, et al. Neuroprotección en recién nacidos con asfisia perinatal: 10 años de experiencia de un programa para la mejoría de la sobrevida y el neurodesarrollo. Montevideo: CHPR Servicio de Recién Nacidos, 2018. Disponible en: [https://www.anm.org.uy/index\\_html\\_files/1%20NEUROPROTECCION%20DEL%20RN%20CON%20ASFIXIA%20PERINATAL.%20ANM%202018.%20FINAL%202.pdf](https://www.anm.org.uy/index_html_files/1%20NEUROPROTECCION%20DEL%20RN%20CON%20ASFIXIA%20PERINATAL.%20ANM%202018.%20FINAL%202.pdf). [Consulta: 12 diciembre 2021].
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014; 123(4):896-901. doi: 10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2.
- Aslam S, Strickland T, Molloy E. Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Front Pediatr* 2019; 7:142. doi: 10.3389/fped.2019.00142.
- Romeo D, Bompard S, Serrao F, Leo G, Cicala G, Velli C, et al. Early neurological assessment in infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *J Clin Med* 2019; 8(8):1247. doi: 10.3390/jcm8081247.
- Arnaez J, Vega C, Hortigüela M, Benavente I, Martínez M, Ochoa C, et al. Usefulness of video recordings for validating neonatal encephalopathy exams: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106(5):522-8. doi: 10.1136/archdischild-2020-320791.
- Gillam M, Gowen C. Birth Asphyxia. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613533/>. [Consulta: 12 diciembre 2021].
- Bonifacio S, Hutson S. The term newborn: evaluation for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Perinatol* 2021; 48(3):681-95. doi: 10.1016/j.clp.2021.05.014.
- Chalak L, Adams B, Sant'Anna G. A total sarnat score in mild hypoxic-ischemic encephalopathy can detect infants at higher risk of disability. *J Pediatr* 2019; 214:217-221.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.06.026.
- Pérez J, Golombek S, Sola A. Clinical hypoxic-ischemic encephalopathy score of the Iberoamerican Society of Neonatology (Siben): a new proposal for diagnosis and management. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2017; 63(1):64-9. doi: 10.1590/1806-9282.63.01.64.
- Walsh B, Munster C, ElShibiny H, Yang E, Inder T, ElDib M. Comparison of numerical and standard sarnat grading using the NICHD and SIBEN methods. *J Perinatol* 2022; 42(3):328-34. doi: 10.1038/s41372-021-01180-w.
- García A, Arnaez J, Arca G, Agut T, Alarcon A, Martín A, et al. Development, reliability, and testing of a new rating scale for neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2021; 235:83-91.e7. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.003.
- García A, Quero J. Evaluación neurológica del recién nacido. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2011.
- Skranes J, Løhaugen G, Schumacher E, 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.041.
- Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic value of clinical tests in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2020; 11:133. doi: 10.3389/fneur.2020.00133.
- Shany E, Benzaquen O, Friger M, Richardson J, Golan A. Influence of antiepileptic drugs on amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatr Neurol* 2008; 39(6):387-91. doi:

- 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.005.
24. Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014; 133(6):1146-50. doi: 10.1542/peds.2014-0899.
25. Laventhal N, Barks J, Kim S. Off-label use of therapeutic hypothermia for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Virtual Mentor* 2012; 14(10):784-91. doi: 10.1001/virtualmentor.2012.14.10.stas1-1210.
26. Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca G, Agut T, García A. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)* 2018; 94(3):251-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.009.
27. Jayasinghe D, Wilcox L, Schoonakker B. The safety of passive hypothermia during assessment for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2021; 157:105351. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105351.
28. Brotschi B, Gunny R, Rethmann C, Held U, Latal B, Hagmann C. Relationship between temperature variability and brain injury on magnetic resonance imaging in cooled newborn infants after perinatal asphyxia. *J Perinatol* 2017; 37(9):1032-7. doi: 10.1038/jp.2017.96.
29. Parga J, Foglia E, Flibotte J. Caveats of cooling: available evidence and ongoing investigations of therapeutic hypothermia. *Neoreviews* 2019; 20(9):e513-e519. doi: 10.1542/neo.20-9-e513.
30. Eicher D, Wagner C, Katikaneni L, Hulsey T, Bass W, Kaufman D, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1):11-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.014.
31. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao S, Smyser C, Mathur A. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2017; 183:37-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.019.
32. Herrera T, Edwards L, Malcolm W, Smith P, Fisher K, Pizoli C, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2018; 125:1-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003.
33. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012; 119(7):824-31. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x.
34. Sandoval A, Mercimek S, Mohammad K, Molloy E, Chang T, Chau V, et al. Neonatal encephalopathy: etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2021; 26(5):101272. doi: 10.1016/j.siny.2021.101272.
35. Laptook A, Shankaran S, Tyson J, Munoz B, Bell E, Goldberg R, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(16):1550-60. doi: 10.1001/jama.2017.14972.
36. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):50. doi: 10.1186/s12887-018-1013-2.
37. Chalak L, Nguyen K, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, et al. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res* 2018; 84(6):861-8. doi: 10.1038/s41390-018-0174-x.
38. Finder M, Boylan G, Twomey D, Ahearne C, Murray D, Hallberg B. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr* 2020; 174(1):48-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4011.
39. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally P, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105(2):225-8. doi: 10.1136/archdischild-2018-315711.
40. Shankaran S, Laptook A, McDonald S, Hintz S, Barnes P, Das A, et al. Acute perinatal sentinel events, neonatal brain injury pattern, and outcome of infants undergoing a trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2017; 180:275-278.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.026.
41. Mooney C, O'Boyle D, Finder M, Hallberg B, Walsh B, Henshall D, et al. Predictive modelling of hypoxic ischaemic encephalopathy risk following perinatal asphyxia. *Heliyon* 2021; 7(7):e07411. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07411.
42. Ferriero D. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1985-95. doi: 10.1056/NEJMra041996.
43. Csernyus B, Szabó Á, Zátanyi A, Hodován R, Lázár C, Fekete Z, et al. Recent antiepileptic and neuroprotective applications of brain cooling. *Seizure* 2020; 82:80-90. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.018.
44. Lynch N, Stevenson N, Livingstone V, Mathieson S, Murphy B, Rennie J, et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure* 2015; 33:60-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.10.007.

**Correspondencia:** Dr. Fernando Silvera.

Correo electrónico: silverafernando5@gmail.com

#### Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentran disponibles en repositorios de acceso libre.

#### Contribución de los autores

Fernando Silvera: concepción, diseño, ejecución y redacción.

Juan Pablo Gesuele: diseño, ejecución y redacción.

Leandro Lucas, Gabriela Vidal, Viviana Martínez, Ma. José Abisab, Tamara Herrera, Gisela Robatti, Florencia Birriel: redacción.

Fernando Silvera, ORCID 0000-0002-7843-7128.

Juan Pablo Gesuele, ORCID 0000-0003-2992-0102.

Leandro Lucas, ORCID 0000-0003-1574-4267.

Gabriela Vidal, ORCID 0009-0002-9256-6222.

Viviana Martínez, ORCID 0000-0002-2978-9207.

Ma. José Abisab, ORCID 0009-0002-3234-5428.

Tamara Herrera, ORCID 0000-0002-3363-1218.

Gisela Robatti, ORCID 0009-0009-8110-1156.

Florencia Birriel, ORCID 0009-0005-4814-012X.