

Titulo: “Escenarios para el diagnóstico de encefalopatía hipóxica-isquémica e inicio de tratamiento con hipotermia controlada en recién nacidos con asfixia perinatal”

Title: “Scenarios for the diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy and initiation of neuroprotective treatment in newborns with perinatal asphyxia”

Autores. Dres. Fernando Silvera¹, Juan Pablo Gesuele², Leandro Lucas³, Gabriela Vidal⁴, Viviana Martinez⁵, Maria José Abisab⁵, Tamara Herrera⁴, Gisela Robatti⁵, Florencia Birriel⁶. *Grupo de trabajo en Neuroprotección del servicio de recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell.*

1. Ex - Prof. Agdo. Departamento de Neonatología del centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. UDELAR.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7843-7128>
2. Prof. Adj. Escuela de Parteras Facultad de Medicina Udelar
3. Ex Asistente del Departamento de Neonatología del centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. UDELAR.
4. Asistente del Departamento de Neonatología del centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. UDELAR.
5. Ex Residente del Departamento de Neonatología del centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. UDELAR.
6. Imagenologa Sanatorio IMPASA

Centro Hospitalario Pereira Rossell. Departamento de Neonatología.
Bulevar Artigas 1590, Lord Ponsoby 2410, 11600 Montevideo.

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

Trabajo inédito.

Este trabajo se inscribe en la categoría de Artículo de Revisión.

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.

Summary

Perinatal hypoxia ischemia and its most feared complication, hypoxic ischemic encephalopathy, continue to be one of the main reasons for admission to neonatal care units. 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 in situations of controversy between the available evidence and that which is developing in ongoing studies.

This article aims to provide tools to the clinician to address different scenarios that arise from daily practice.

Resumo

A hipóxia isquemia 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 artigo tem como objetivo fornecer ferramentas ao clínico para abordar diferentes cenários que surgem da prática diária.

Palabras clave.

Asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico isquémica, hipotermia terapéutica en el recién nacido.

Key words

Perinatal hypoxia ischemia, hypoxic ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia of newborn.

Palavras chave.

Asfixia perinatal, encefalopatia hipóxico-isquêmica, hipotermia terapêutica no recém-nascido.

Introducción.

La encefalopatía neonatal (EN) asociada a eventos perinatales es una patología prevalente a nivel mundial, se ha calculado una incidencia mundial de 8,5 casos cada 1000 nacidos vivos (1,15 millones de neonatos), 96% de los mismos en países de medianos y bajos ingresos económicos.¹ La incidencia depende de los criterios utilizados para su cálculo, en los países desarrollados se refiere con una media de 1,6/1000 nacidos vivos (0,5-2,5/1000 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 del 42% para 5 países (33 unidades analizados).^{1, 2}

En Uruguay no hay datos recientes, Briozzo L y Sosa CG refirieron una prevalencia del 2,12% en el año 2003, siendo desde hace más de 10 años la tercera causa de muerte en el período neonatal, solo superada en frecuencia por la prematuridad y las malformaciones congénitas.³

La morbilidad determinada por la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) varía con el grado de severidad de la misma y las medidas terapéuticas interpuestas, entre ellas se cita retardo mental, epilepsia, alteraciones neurosensoriales y parálisis cerebral.⁴

La hipotermia controlada (HTC) se ha convertido en el tratamiento de elección para recién nacidos con EHI moderada a severa, estudios randomizados controlados y meta-análisis han demostrado que esta terapia es eficaz en reducir alteraciones del neurodesarrollo a los 18-24 meses así como la incidencia de muerte.⁵ En pacientes tratados con HTC en países de altos ingresos la mortalidad alcanza el 26%, mientras que entre los sobrevivientes el 26% presentan alteraciones mayores del neurodesarrollo, 25% muestran reducción significativa del índice de desarrollo mental y el 23% parálisis cerebral.⁶

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.⁷ 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 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.⁸

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 HI. Para esto es fundamental el entrenamiento para una reanimación y asistencia en la evolución adecuada, que incluya una ventilación gentil (evitando lesión pulmonar, así como hiper e hipocapnia), un adecuado uso del oxígeno (evitando hipo e hiperoxia), el soporte hemodinámico precoz (diagnosticando y tratando precozmente disfunción cardíaca e hipotensión), el control y aporte precoz de glucosa en caso de necesidad (evitando la hipoglicemia y controlado la hiperglucemia), el manejo 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 aquellos 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 10 años de experiencia en esta terapia.⁹

Encefalopatía neonatal (EN), hipoxia isquemia perinatal (HI) y encefalopatía hipóxico isquémica.

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

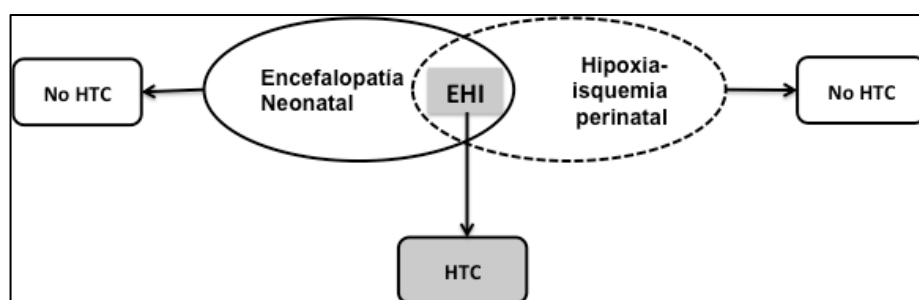


Figura 1. Inclusión de pacientes en HTC, reconociendo la conjunción de los signos de encefalopatía neonatal y de asfixia perinatal como requisitos ineludibles para la indicación de hipotermia controlada.

- 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”.¹⁰ Las posibles causas de EN son múltiples, si bien hay autores que refieren a la HI perinatal en el 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 hipóxico-isquémicas. Por otro lado en un importante número de casos no puede identificarse claramente la causa de EN.¹¹ Por tanto queda claro que es un error relacionar la EN de manera exclusiva con al HI perinatal.

- La HI suficiente para determinar injuria cerebral ha sido bien definida por la Academia de Ginecología y Obstetricia de EEUU de acuerdo a la presencia de los siguientes criterios:¹⁰
 - a) Criterio metabólico: $\text{pH} \leq 7.0$ o deficits de base ≥ 12 mmol/L en sangre de cordón.
 - b) Criterio clínico: Apgar ≤ 5 al 10 minuto 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:
 - Prolapso de cordón o rotura de cordón.
 - Rotura uterina.
 - Trauma materno.
 - Hemorragia materna.
 - Paro cardio-respiratorio materno.
 - Anemia fetal por vasa previa o hemorragia materno-fetal masiva.
 - 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 necesario con 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 6 horas de vida (más aún antes de las 3 horas desde el nacimiento), además de tener valor pronóstico sobre las alteraciones de la función motora a los 2 y 4 años de vida sumado a una buena correlación con los hallazgos en resonancia nuclear magnética en el periodo neonatal.¹²

El examen clínico inicial debe realizarse inmediatamente después de la estabilización cardiorespiratoria, repitiéndose de manera seriada a partir de la primeras horas de vida para tener 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 de la misma es la utilización de registros de video (con equipo celular por ejemplo), que pueden compartirse en tiempo real o a posteriori con otros técnicos de más experiencia

o incluso con especialistas.¹³ 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).¹⁴

Categorización de la EHI: escalas de valoración.

Se han validado varias escalas o scores (Sarnat y Sanat, 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.¹⁵ 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.¹⁶ Evalúa 7 categorías de signos clínicos, un puntaje ≥ 6 identifica afectación al menos moderada, mientras que total de puntos ≥ 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 6 horas de vida. Obsérvese que si bien hay cambios en el puntaje total, a las 3 horas de vida es > 6 y esto se mantiene a las 6 horas.

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
Score total					17		12			11

Tabla 1. Score de Sarnat y Sarnat Total. Los valores corresponden a un ejemplo en las primeras 6 horas de vida.

La escala de 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 9 variables consideradas.¹⁷ A cada variable se le atribuye un valor de 1 o 0, la categoría que sume más puntos a partir de ≥ 3 determina la severidad de la EHI. La escala de 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 EEG y/o en los estudios de resonancia magnética.¹⁸ 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.

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

Tabla 2. Escala de Siben, ejemplo de la utilización de la misma en la categorización de la EHI en las primeras 6 horas de vida.

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).¹⁹ Esta escala incluye 7 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. Recientemente se ha demostrado que es capaz de discriminar entre EHI leve y moderada, un score ≥ 8 identifica los pacientes con EHI moderada separando de EHI con área bajo la curva 0,99 (95% IC 0.85-1.00). Mientras que un score ≥ 30 identifica pacientes con EHI severa (ABC 0.93; 95%IC 0.81-0.99). Además ha mostrado una fuerte asociación con la presencia de injuria cerebral en los estudios de imagen con RNM, además de predecir la evolución neurológica a largo plazo (24 meses).¹⁹

La recomendación de los autores es que el equipo asistencial adquiera experiencia con cualquiera de las escalas mencionadas, en sala de partos la escala de SIBEN es muy practica, y en el caso de dudas para quienes cuenten con EEGa la escala NE-RS ayuda a la toma de decisiones.

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 este 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.

Estado	Características
Letargia	• Leve alteración de la capacidad para despertar y mantener la vigilia. • 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. • Las respuestas motoras están disminuidas
Estupor	• Moderada alteración de la capacidad para despertar y mantener la vigilia. • 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. • Respuestas motoras marcadamente disminuidas y generalmente consisten en la lenta retirada del miembro estimulado.
Coma	• Grave alteración de la capacidad para despertar y mantener la vigilia. • El neonato es incapaz de despertar a pesar de intensa estimulación nociceptiva. • Las respuestas motoras, si presentes, son estereotipadas, de inicio súbito y no muestran acostumbamiento.

Tabla 3. Estados de alteración de conciencia.

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 intratentorial por ej., 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.²⁰

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 paciente 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.¹⁹ 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 (EEGa).

El EEGa ha demostrado ser un 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), figura 3.²¹ 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 (Figura 2, B a E) 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.²²

El registro debe iniciarse lo más precozmente posible y siempre antes de las 3 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 drogas anticonvulsivas 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 ej. 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 de-n tomarse en cuenta para la toma de decisiones basadas en el EEGa.²³

Criterios de inclusión en protocolo de hipotermia controlada (HTC).²⁴

- a) Criterio de edad gestacional y peso al nacer: recién nacidos con EG $\geq$ 36 semanas y PN $\geq$ 1800 gramos.
- b) Criterios metabólico y adaptación a la vida extrauterina (cualquiera de los siguientes):
 - pH $\leq$ 7.0 o deficits de base $\geq$ -16 mmol/L, en sangre de cordón o de RN (< 1 h de vida) o pH 7.01 a 7.15 o deficits 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 cardio-respiratorio materno, desprendimiento de placenta normoinsera, nudo real de cordón).
 - Apgar $\leq$ 5 al 10 minuto de vida o necesidad 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 la alteraciones del metabolismo **ácido** base y de la adaptación inmediata a la vida extruterina (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 diagnostica EHI moderada a severa o se objetivan convulsiones clínicas o subclínicas en el contexto de HI y el paciente tiene menos de 6 horas de vida entonces aplica para el inicio de HTC.

Contraindicaciones para realización de HTC.²⁴

Las contraindicaciones surgen de los criterios utilizados en los protocolos de los estudios más importantes realizados, en este 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 incompatibles con la vida: por ej. trisomía 13, 18 (no abarca al Sd. 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-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 en someter al paciente a 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, aún cuando existan guías o recomendaciones

generales al respecto.⁸ 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.²⁵ 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 (HP) o activa?

La necesidad de iniciar el enfriamiento lo más precozmente posible ha llevado a que los clínicos realicen precozmente medidas para evitar el sobrecalefacción y mantener la temperatura en el rango de neuroprotección (33,5 °C – 34,5 °C). La HP (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 col (n= 67) reportaron el riesgo aumentado de hipotermia profunda (≤ 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 col (n= 26) no observaron efectos adversos.^{26,27}

Entre los aspectos a considerar para la elección del método de enfriamiento, esta la estabilidad en el rango de temperatura deseado durante el período de enfriamiento, considerando que hay estudios que establecen peores resultados en la injuria cerebral ante el aumento de variabilidad de la misma.²⁸

Los principales estudios de HTC utilizaron el enfriamiento activo como método para alcanzar la temperatura objetivo, la cual parece ser más eficaz para mantener la estabilidad en el valor objetivo.²⁸ 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 la eficacia de la misma.

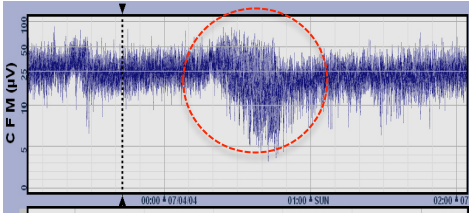
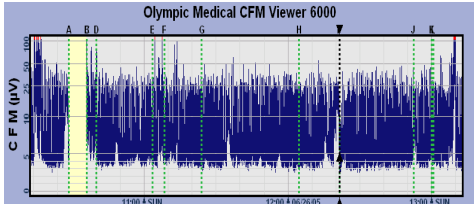
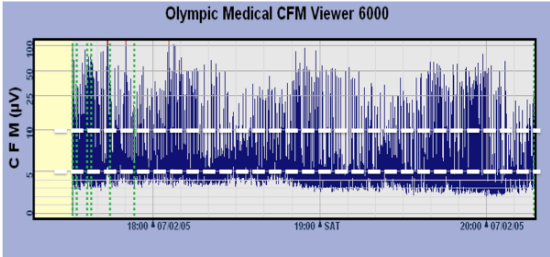
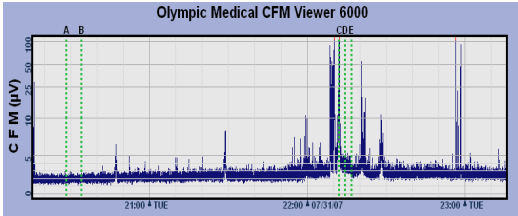
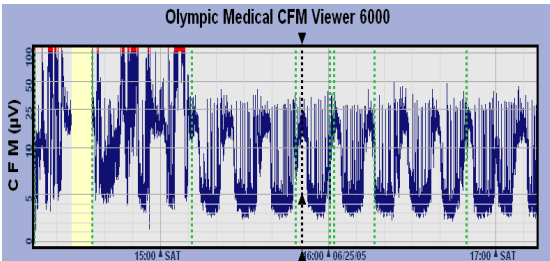
	A) Trazado normal: patrón de registro continuo con ciclo sueño- vigilia (CSV) . Borde superior por encima de 10 μV y borde inferior por encima de 5 μV en recién nacido de término sin alteraciones. El aumento de la amplitud corresponde a la diferenciación vigilia sueño (circulo punteado).
	B) Trazado de afectación moderado: Patrón de registro discontinuo. Se identifica una banda ancha de voltaje con borde superior por encima de 10 μV (línea punteada superior) y margen inferior por debajo de 5 μV (línea punteada inferior) Obsérvese episodio ictal (línea negra en el trazado) en recién nacido de termino con asfixia perinatal a las 12 horas de vida.
	C) Trazado de afectación severa : Patrón de registro brote supresión, margen superior < 10 μV (línea punteada superior) , margen inferior por debajo de 5 μV (línea punteada inferior) y brotes superiores a 25 μV
	D) Trazado de actividad suprimida: Patrón de registro plano, de actividad suprimida (margen superior por debajo de 5 μV).
	E) Estado de mal convulsiva. Aumento y descenso algo más lento del patrón basal (patrón de registro en “dientes de sierra”) de manera continua conformando el patrón de actividad convulsiva. La pantalla muestra un total de 3 horas de registro.

Figura 3. 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).

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 cual es la mejor opción para el paciente.

En el tabla 4 se resumen 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)²⁹, 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.³⁰ 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 su la aplicación.^{31,32} 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).^{33,34} Sin embargo la ausencia de acidosis severa o moderada (pH > 7.10 y/o BE < -12) no es enteramente incompatible con hipoxia cerebral severa. Las causas no están del todo esclarecidas habiéndose planteado posible recuperación de la hipoxia “in utero”, acidosis paradójica, o la presencia de eventos concomitantes (corioamnionitis e infección fetal por ej.) que pueden determinar daño cerebral sin necesidad de hipoxia severa.³⁵ La recomendación es poner en consideración los demás elementos que orienten al evento hipoxico-isquémico, sobre todo la presencia de eventos centinela, 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 6 horas de vida aún no cuenta con resultados concluyentes. Laptook AR y col 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 discapacidad a los 18-22 meses.³⁶ Mientras que el estudio de Jia W y

col. mostró buenos resultados solo en pacientes con EHI moderada, pero no en los que presentaron EHI severa.³⁷

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 nuestro servicio 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.⁸ 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 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 col encontraron un 16% 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 6 horas de vida.³⁸ Por su parte Finder M y col encontraron una reducción de los scores cognitivos compuestos a los 2 años de vida, al comparar pacientes con EHI leve y contemporáneos sin EN, a su vez no encontraron diferencias entre los pacientes con EHI leve y aquellos con EHI moderada/severa tratados con HTC.³⁹
Aún con estas consideraciones, la evidencia disponible sobre la efectividad y 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).⁴⁰ 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)⁴¹, 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 la misma 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.⁴²

- 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 6 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, seguido del accidente vascular encefálico y la hemorragia intracraneana.⁴³ 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, aún cuando estas se presenten entre las 6-24 horas de vida.⁴⁴
- 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.⁴⁵ 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, aún cuando el puntaje de *Apgar al quinto minuto sea mayor de 5* debe sospechar la presencia de asfixia perinatal y por tanto en el servicio recomendamos iniciar HTC en esta situación.

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	Afectación moderada/severa	<6	Iniciar HTC	1a	Inicia HTC
≥ 36 s	≥ 1800g	NO	SI	EHI Moderada/severa	Afectación moderada/severa	<6	Sin recomendación		Inicia HTC
≥ 35 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI Moderada/severa	Afectación moderada/severa	<6	Iniciar HTC	4	Inicia HTC. Informe a los padres
< 35 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI Moderada/severa	Afectación moderada/severa	<6	No iniciar HTC	3b (en estudio)	No inicia HTC
≥ 35 s	< 1800g	SI	SI	EHI Moderada/severa	Afectación moderada/severa	<6	No iniciar HTC		No inicia HTC
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI Moderada/severa	Afectación 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 afectación o leve	< 6	No iniciar HTC	5	No inicia HTC
≥ 35 - 36 s	≥ 1800g	SI	SI	EHI leve? EHI moderada?	No afectación 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 inicial 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	Afectación moderada/severa	<6	Iniciar HTC	5	Inicia HTC

Tabla 4 . Posibles escenarios e indicación de HTC. En gris los aspectos controversiales. EC: eventos centinelas. Recomendación: recomendación de la Academia Americana de Pediatría (AAP). Conducta CHPR: conductas llevadas a cabo en 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).

Conclusiones.

La HTC es el tratamiento de elección para los pacientes con EHI moderada a severo. 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 sub-clínica. 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 quien 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 de la misma 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.

Bibliografía

1. McIntyre S, Nelson KB, Mulkey SB, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;26(4):101265.
2. Domínguez-Dieppa F, Cardetti M, Rodríguez S, García-Alix A, Sola A. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Units Reporting to the Ibero-American Society of Neonatology Network: Prevalence and Mortality. *MEDICC Rev.* 2021 Jan;23(1):30-34.
3. Briozzo L, Sosa Fuentes CG. Analisis de la prevalencia de sufrimiento fetal agudo, asfixia perinatal y síndrome hipóxico isquémico en CHPR. *Arch Ginecol Obstet* 2003; 41(3): 84-91.
4. van Handel, M., Swaab, H., de Vries, L.S. et al. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 166, 645–654 (2007).
5. Marlow N, Shankaran S, Rogers EE, Maitre NL, Smyser CD; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Oct;26(5):101274.
6. Pappas A, Korzeniewski SJ. Long-Term Cognitive Outcomes of Birth Asphyxia and the Contribution of Identified Perinatal Asphyxia to Cerebral Palsy. *Clin Perinatol.* 2016 Sep;43(3):559-72.
7. Thayyil S, Oliveira V, Lally PJ, Swamy R, Bassett P, Chandrasekaran M, Mondkar J, Mangalabharathi S, Benkappa N, Seeralar A, Shahidullah M, Montaldo P, Herberg J, Manerkar S, Kumaraswami K, Kamalaratnam C, Prakash V, Chandramohan R, Bandya P, Mannan MA, Rodrigo R, Nair M, Ramji S, Shankaran S; HELIX Trial group. Hypothermia for encephalopathy in low and middle-income countries (HELIX): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017 Sep 18;18(1):432.
8. Laventhal NT, Barks JDE. Beyond the Clinical Trials: Off-Protocol Therapeutic Hypothermia. *Clin Perinatol.* 2022 Mar;49(1):137-147.
9. https://www.anm.org.uy/index_html_files/NEUROPROTECCION_RN_CON_ASFIXIA_PERINATAL.ANM2018.FINAL.pdf
10. Executive Summary, *Obstetrics & Gynecology*: April 2014 - Volume 123 - Issue 4 - p 896-901.
11. Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal Encephalopathy: Need for Recognition of Multiple Etiologies for Optimal Management. *Front Pediatr.* 2019;7:142. Published 2019 Apr 16.
12. Romeo DM, Bompard S, Serrao F, Leo G, Cicala G, Velli C, Gallini F, Priolo F, Vento G, Mercuri E. Early Neurological Assessment in Infants

- with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *J Clin Med*. 2019 Aug 18;8(8):1247.
13. Arnaez J, Vega-Del-Val C, Hortigüela M, Benavente-Fernández I, Martínez-Biarge M, Ochoa Sangrador C, Garcia-Alix A; IC-HIE Study Group. Usefulness of video recordings for validating neonatal encephalopathy exams: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Sep;106(5):522-528.
 14. Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. 2021 Aug 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—.
 15. Bonifacio SL, Hutson S. The Term Newborn: Evaluation for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clin Perinatol*. 2021 Aug;48(3):681-695.
 16. Chalak LF, Adams-Huet B, Sant'Anna G. A Total Sarnat Score in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy Can Detect Infants at Higher Risk of Disability. *J Pediatr*. 2019 Nov;214:217-221.e1.
 17. Perez JM, Golombek SG, 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 Jan 1;63(1):64-69.
 18. Walsh BH, Munster C, El-Shibiny H, Yang E, Inder TE, El-Dib M. Comparison of numerical and standard sarnat grading using the NICHD and SIBEN methods. *J Perinatol*. 2022 Mar;42(3):328-334.
 19. Garcia-Alix A, Arnaez J, Arca G, Agut T, Alarcon A, Martín-Ancel A, Girabent-Farres M, Valverde E, Benavente-Fernández I. Development, Reliability, and Testing of a New Rating Scale for Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr*. 2021 Aug;235:83-91.e7.
 20. Garcia-Alix A, Quero J. Evaluación neurológica del recién nacido. Ediciones Díaz de Santos, SA ISBN 978-84-7978-972-5. 201
 21. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D, Thoresen M. 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 Aug;187:34-42.
 22. 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 Feb 25;11:133.
 23. Shany E, Benzaquen O, Friger M, Richardson J, Golan A. Influence of antiepileptic drugs on amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatr Neurol*. 2008 Dec;39(6):387-91.
 24. Committee on fetus and newborn Hypothermia and Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* June 2014; 133 (6): 1146–1150.
 25. Laventhal NT, Barks JD, Kim SY. Off-label use of therapeutic hypothermia for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Virtual Mentor*. 2012 Oct 1;14(10):784-91.
 26. Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix 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 May-Jun;94(3):251-257.

27. Jayasinghe D, Wilcox L, Schoonakker B. The safety of passive hypothermia during assessment for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2021 Jun;157:105351.
28. Brotschi, B., Gunny, R., Rethmann, C. et al. Relationship between temperature variability and brain injury on magnetic resonance imaging in cooled newborn infants after perinatal asphyxia. *J Perinatol* 37, 1032–1037 (2017).
29. Parga-Belinkie J, Foglia EE, Flibotte J. Caveats of Cooling: Available Evidence and Ongoing Investigations of Therapeutic Hypothermia. *Neoreviews.* 2019 Sep;20(9):e513-e519.
30. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:11-7.
31. Rao R., Trivedi S., Vesoulis Z.A., Liao S.M., Smyser C.D., Mathur A.M. 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.
32. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, Gustafson KE, Goldstein RF, Cotten CM, Goldberg RN, Bidegain M. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2018 Oct;125:1-7.
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 Jun;119(7):824-31.
34. Sandoval Karamian AG, Mercimek-Andrews S, Mohammad K, Molloy EJ, Chang T, Chau V, Murray DM, Wusthoff CJ. Neonatal encephalopathy: Etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, Volume 26, Issue 5, 2021, 101272.
35. 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 Jun;119(7):824-31.
36. Laptook. AR, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. *JAMA*, 318 (2017), pp. 1550-1560.
37. Jia, W, et al. Benefits of starting hypothermia treatment within 6h vs 6-12h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC pediatr*, 18 (2018), pp.
38. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, Laptook AR, Rollins N, Pappas A, Koclas L, Shah B, Montaldo P, Techasaensiri B, Sánchez PJ, Sant'Anna G. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res.* 2018 Dec;84(6):861-868.
39. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr.* 2020 Jan 1;174(1):48-55.

40. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, Liow N, Oliveira V, Soe A, Shankaran S, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Mar;105(2):225-228.
41. Shankaran, S., Laptook, A. R., McDonald, S. A., Hintz, S. R., Barnes, P. D., Das, A., Higgins, R. D., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, and Human Development Neonatal Research Network (2017). Acute Perinatal Sentinel Events, Neonatal Brain Injury Pattern, and Outcome of Infants Undergoing a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 180, 275–278.e2.
42. Mooney C, O'Boyle D, Finder M, Hallberg B, Walsh BH, Henshall DC, Boylan GB, Murray DM. Predictive modelling of hypoxic ischaemic encephalopathy risk following perinatal asphyxia. *Heliyon.* 2021 Jun 29;7(7):e07411.
43. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2004 Nov 4;351(19):1985-95.
44. Csernyus B, Szabó Á, Zátanyi A, Hodován R, Lázár C, Fekete Z, Erőss L, Pongrácz A. Recent antiepileptic and neuroprotective applications of brain cooling. *Seizure.* 2020 Nov;82:80-90.
45. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, Mathieson S, Murphy BP, Rennie JM, Boylan GB. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure.* 2015 Dec;33:60-5.

