

Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Maria de Lourdes Lemus-Varela, MD,¹ Augusto Sola, MD,² Sergio G. Golombek, MD, MPH,³ Hernando Baquero, MD,⁴ Carmen R. Dávila-Aliaga, MD,⁵ Diana Fariña, MD,⁶ María Victoria Lima-Rogel, MD,⁷ Ramon Mir Villamayor, MD,⁸ Freddy Neira, MD,⁹ Ada N. Oviedo-Barrantes, MD,¹⁰ Alfredo García-Alix, MD, PhD,¹¹ y los participantes del VII Consenso Clínico de SIBEN.

¹Departamento de Neonatología, Hospital de Pediatría UMAE, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara Jalisco, México.

²Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), Miami, Florida, USA.

³Regional Neonatal Center, María Fareri Children's Hospital, New York Medical College, Valhalla, New York USA.

⁴Departamento de Neonatología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁵Instituto Nacional Materno-Perinatal, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

⁶Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Nacional JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

⁷Departamento de Neonatología, Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis potosí, SLP, México.

⁸Departamento de Neonatología, Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

⁹Coordinador UCIN, Medicina de Alta Complejidad (MACSA), Colombia.

¹⁰Departamento de Neonatología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

¹¹Servicio de Neonatología, Hospital San Juan de Déu, Universidad de Barcelona, España.

EDITORIAL NOTE

Starting with this issue of *NeoReviews*, the editorial board has decided to publish a few articles in Spanish every year and make them available online for free. To accomplish this, *NeoReviews* came to an agreement with SIBEN, the Ibero-American Society of Neonatology, to publish Clinical Consensus statements that the Society works very hard to produce. This collaborative process involves more than 40 neonatologists and neonatal nurses from 12 to 14 countries of the Ibero-American region, who work in various subgroups for approximately 8 to 10 months. Then the whole group meets in person for several hours to finalize the Consensus. Subsequently, 5 leaders write the final document, which is reviewed and approved by all participant members.

SIBEN is a not-for-profit public charitable organization (501[c]3) and is committed to advancing positive change for improving the delivery of neonatal care and neonatal health in Latin America. SIBEN was originally founded in 2003 by a small group of clinicians concerned with the significant discrepancy that exists in neonatal education, health care delivery, and neonatal outcomes in the Latin American region. There are members from every country in the region, totaling over 2,000 physicians and registered nurses. Five neonatologists from different countries constitute the Board of Directors. The Directive Council was recently completed and is formed by professionals from all countries and encompasses all areas of neonatal care (ie, Nursing, Interdiscipline, Family and Community; Research; Follow-up; and all others). During the last 4 to 5 years, "hands-on" educational activities in many areas have been performed. A detailed document and list are available for review at www.siben.net.

A painful and regrettable significant discrepancy and inequality exists in neonatal delivery of care and outcomes in the Latin American region. The gap between what is known and clinical practice is huge in some areas. Educational programs of SIBEN are designed to improve neonatal health, safety, and outcomes and promote efficient and cost-effective neonatal health care delivery in vast areas

Autor de correspondencia: Sergio G.

Golombek, MD, MPH, FAAP, Professor of Pediatrics and Clinical Public Health, New York Medical College, Attending Neonatologist, Regional Neonatal Center-Maria Fareri Children's Hospital, Westchester Medical Center-Valhalla, NY 10595, Ph # (914) 493-8488, FAX# (914) 493-1005, Academic/Clinical Program Info:<http://www.nymc.edu/neonatology>

DECLARACIÓN Los Dres Sola, Davila, Farina, Neira, García Alix, Baquero, Lemus, Barrantes, y Lima no tienen ningún conflicto de interés ni financiero en relación a este artículo. El Dr Golombek (Miembro del Comité Editorial) pertenece al Speakers' Bureau de Ikaria y Prolacta. El Dr Sola es el Vicepresidente de Medical Affairs de Masimo Corporation. Este comentario contiene una discusión de un uso no aprobado/investigación de un producto/dispositivo comercial.

AUTHOR DISCLOSURE Drs Sola, Davila, Farina, Neira, Alix, Baquero, Lemus, Barrantes, and Lima have disclosed no financial relationships relevant to this article. Dr Golombek (Editorial Board Member) has disclosed that he is on the Speakers' Bureaus for Ikaria and Prolacta. Dr Sola has disclosed that he is the Vice President of Medical Affairs for Masimo Corporation. This commentary does contain a discussion of an unapproved/investigative use of a commercial product/device.

of Latin America. SIBEN has devoted its efforts and focused close to 80% of its meager economic resources in areas with the greatest need, where it has collaborated to make significant differences, helping eradicate bad practices, implementing sound guidelines and protocols, and donating indispensable equipment. Everyone at SIBEN performs his or her duties, tasks, and responsibilities voluntarily and with no remuneration.

NeoReviews will, beginning with this issue, publish several of the Clinical Consensus Statements of SIBEN in its original language (Spanish) and make them freely accessible online for everyone. This new undertaking will continue to support and strengthen the mission of SIBEN. Everyone at SIBEN is extremely grateful to the editorial board of *NeoReviews* and to the American Academy of Pediatrics for this substantial involvement, which will undoubtedly have a positive impact on education in all areas of the Hispanic countries.

NOTA EDITORIAL

A partir de este número de *NeoReviews*, la Junta Editorial ha decidido publicar un par de artículos en Español cada año y hacerlos disponibles ON LINE gratis. Para lograr esto, *NeoReviews* llegó a un acuerdo con SIBEN, la Sociedad Iberoamericana de Neonatología, para publicar las recomendaciones de los Consenso Clínico en los que esta sociedad trabaja muy duro para producir. Este proceso de colaboración implica más de cuarenta neonatólogos y enfermeras neonatales de 12-14 países de la región Iberoamericana, que trabajan asignados en varios subgrupos diferentes por aproximadamente 8-10 meses. Luego, todo el grupo se reúne en persona durante varias horas para finalizar el consenso. Posteriormente, cinco líderes escriben el documento final, que es revisado y aprobado por todos los miembros participantes.

La Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), es una organización de caridad pública - 501(c)(3) – sin fines de lucro, y se ha comprometido a promover un cambio positivo para la mejora de la prestación de la atención neonatal y la salud neonatal en América Latina. SIBEN fue fundada originalmente en 2003 por un pequeño grupo de médicos preocupados por la importante discrepancia que existe en la educación neonatal, la prestación de atención de la salud y los resultados neonatales en la región de América Latina. Hay miembros de todos los países de la región, que suman más de 2.000 médicos y enfermeras. Cinco neonatólogos de diferentes países constituyen el Consejo de Administración. El Consejo Directivo fue completado recientemente y está formado por profesionales de todos los países y abarca todas

las áreas de atención neonatal (por ejemplo: Enfermería, Interdisciplina, Familia y Comunidad; Investigación; Seguimiento; y todos los demás). Durante los últimos 4-5 años se han realizado actividades educativas “hands on” en muchas áreas. Un documento detallado y la lista está disponible para su revisión en www.siben.net.

Una diferencia dolorosa y lamentable, al igual que una desigualdad significativas existen en la región de América Latina entre la entrega de atención neonatal y los resultados. La brecha entre lo que se conoce y la práctica clínica es enorme en algunas áreas. Programas educativos de SIBEN están diseñados para mejorar los resultados, la seguridad y la salud neonatal y promover la atención sanitaria neonatal en vastas áreas de América Latina, de una manera eficiente y con costo-beneficio apropiados. SIBEN ha dedicado sus esfuerzos y utiliza cerca del 80% de sus magros recursos económicos en áreas donde la necesidad es mayor, donde ha colaborado a hacer diferencias, ayudando a erradicar malas prácticas, implementar guías y protocolos apropiados, y donar equipos indispensables. Todos en SIBEN realizan sus deberes, tareas y responsabilidades voluntariamente y sin remuneración.

A partir de este número, *NeoReviews* publicará varias de las conclusiones de los Consenso Clínico de SIBEN, en su idioma original (español) y los hará accesibles libremente para todo el mundo. Este nuevo emprendimiento continuará apoyando y fortaleciendo la misión de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología. Todos en SIBEN están sumamente agradecidos a la Junta Editorial de *NeoReviews* y la Academia Americana de Pediatría por esta participación substancial, que, sin duda tendrá un impacto muy positivo en la educación en todas las áreas de los países de habla hispana.

Sergio G. Golombek, MD, MPH, FAAP

Miembro del Consejo Editorial, *NeoReviews*

Presidente-electo de SIBEN

Augusto Sola, MD, FAAP

Profesor de Pediatría

Presidente de SIBEN

Resumen

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) es un síndrome clínico de disfunción neurológica que resulta de la falta de oxígeno y sangre al cerebro alrededor del nacimiento. Esta entidad es una de las principales causas de morbilidad neurológica y de disfunción multiorgánica o muerte en el neonato nacido a término o casi término y de discapacidad permanente en los supervivientes.

Durante el siglo XX esta entidad ha permanecido huérfana de intervenciones terapéuticas específicas dirigidas a prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a esta agresión

perinatal. Este panorama ha cambiado radicalmente en la primera década del siglo XXI, cuando varios ensayos clínicos demostraron que la reducción de la temperatura cerebral en 3-4° C, en las primeras 6 horas de vida, constituye una intervención eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes. Esta demostración ha dado lugar a que la EHI sea hoy una urgencia diagnóstica y terapéutica en neonatología.

A pesar de la evidencia terapéutica disponible, existe una gran variabilidad en el abordaje terapéutico de la EHI en Iberoamérica. Por ello, la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) convocó el VII Consenso Clínico con el objetivo de establecer recomendaciones terapéuticas en el manejo de la EHI. En este Consenso Clínico participaron 43 neonatólogos y enfermeras neonatales de toda Iberoamérica quienes, de acuerdo al proceso y metodología descritos para los Consensos SIBEN, revisaron las mejores demostraciones científicas disponibles y propusieron recomendaciones y sugerencias. El proceso culminó con una reunión presencial (conferencia de consenso) de todos los participantes en la Ciudad de México (agosto 2014), en donde se presentaron, discutieron y consensuaron las conclusiones finales.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es el síndrome clínico de disfunción neurológica aguda de gravedad variable que acontece tras un episodio de asfixia al nacimiento. Esta entidad es una causa mayor de morbi-mortalidad neonatal en el recién nacido (RN) a término o pretérmino tardío y de discapacidad ulterior permanente, y conlleva un coste socio-económico muy alto a las familias y a la sociedad en su conjunto. (1)(2) Los neonatos con EHI moderada presentan riesgo de muerte próximo al 10% y entre 30-40% de los supervivientes presentaran discapacidad, mientras que los recién nacidos con EHI grave tienen riesgo de muerte de casi el 60% y la gran mayoría de los que sobreviven tendrán discapacidad permanente. (3)(4)

La incidencia de la EHI es desigual a través del mundo, con las tasas más altas en los países con pobres recursos. En éstos, la "World Health Organization" (WHO) estima que hasta un 25% de los recién nacidos y un 8% de todas las muertes por debajo de 5 años se relacionan con asfixia alrededor del nacimiento. (2) Aunque, no hay estimaciones certeras de la magnitud del problema en Iberoamérica, la distribución seguramente difiere entre países y aún entre regiones de un mismo país.

Hasta muy recientemente esta entidad ha estado huérfana de intervenciones terapéuticas específicas, pero la reducción de la temperatura corporal en 3-4° C, en las

primeras 6 horas de vida, ha demostrado ser una intervención eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes. (4)(5)(6) Ello ha conducido a que en el presente ésta sea la única terapia estándar y específica para la EHI y que numerosas sociedades pediátricas hayan recomendado implementar esta terapia en sus respectivos ámbitos. (7)(8)(9)(10)(11)(12) Conscientes de la heterogeneidad en el manejo de la EHI en Iberoamérica, la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) convocó el VII Consenso Clínico con el objetivo de establecer una guía de estándares para el manejo de la EHI y favorecer mayor homogeneidad en el manejo de esta entidad en nuestro entorno. Se presentan aquí las principales conclusiones alcanzadas por el VII Consenso clínico SIBEN con el objetivo que el documento y el resumen presentado en las tablas fortalezcan el mejor cuidado del RN con EHI en Iberoamérica.

METODOLOGÍA

Los coordinadores del VII Consenso Clínico SIBEN convocaron a 43 neonatólogos y enfermeras neonatales de diversos países de Iberoamérica, con amplia experiencia clínica, certificados y con actividades en investigación neonatal y a un neonatólogo experto en EHI con el fin de establecer recomendaciones terapéuticas en el manejo de la EHI basadas en la mejor demostración científica disponible. Todos los participantes firmaron antes de iniciar el VII Consenso Clínico una carta de compromiso y confidencialidad.

El proceso seguido fue largo y laborioso; en la primera etapa los coordinadores del consenso y el experto de opinión, plantearon preguntas específicas acerca del tema, las cuales fueron priorizadas de acuerdo a su relevancia clínica. Tras eliminar las preguntas redundantes, las seleccionadas fueron reformuladas en un formato PICO (población, intervención-comparación-evolución). La validez metodológica del estudio de acuerdo al proceso y metodología descritos para los consensos clínicos de SIBEN desde el 2007. (13) Las preguntas fueron asignadas al azar a grupos integrados por 6 neonatólogos, quienes en un plazo de 120 días realizaron la búsqueda bibliográfica mediante el empleo de bases de datos como *Pubmed*, *Embase*, *Latindex*, *Scopus*, *Trip database*, *Web of Knowledge* and *Cochrane*. Para la búsqueda bibliográfica se utilizó tanto términos MeSH (Medical Subject Headings in PubMed) como términos de texto libre. Sin limitaciones en el año de publicación, pero la lengua fue el único factor para la no recuperación del texto completo de los estudios seleccionados; artículos en Chino, Ruso, Japonés, o en lenguas Eslavas fueron excluidos. La solidez de los estudios se consideró de mayor a menor: meta-análisis y

revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios de casos y controles o estudios transversales. Cada grupo formuló una recomendación (si existía evidencia) o sugerencia (si la evidencia era de menor calidad) acerca de sus preguntas específicas, excepto cuando las evidencias fueron deficientes, en cuyo caso no se emitió recomendación, ni sugerencia. No se realizó ningún análisis de valoración económica. Finalmente, todas las recomendaciones y sugerencias fueron presentadas, analizadas y discutidas en una reunión presencial de consenso con todos los participantes, los coordinadores y el experto de opinión. El documento final fue aprobado por todos los participantes.

ETAPAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DAÑO HIPÓXICO-ISQUÉMICO

La posibilidad de implementar terapias neuroprotectoras tras la agresión hipóxico-isquémica, se fundamenta en el hecho de que la génesis de la lesión cerebral producida por dicha agresión es un proceso complejo que se desarrolla y evoluciona en el tiempo. Este proceso consta de varias fases (**Figura 1**). Inicialmente, y de forma inmediata tras la agresión, tiene lugar una despolarización celular y el fracaso energético primario que cursa con reducción de las reservas de glucosa y de fosfatos de alta energía (ATP y fosfocreatina). Esto es seguido de acumulación de lactato y fosfato inorgánico (Pi) y constituyen la denominada *falla energética primaria* del daño. En esta fase un número determinado de neuronas pueden morir por necrosis celular durante la situación aguda. Posterior a la reperfusión, tiene lugar una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro (*fase latente o periodo de latencia*), pero tras esta, el metabolismo puede deteriorarse otra vez (*falla energética secundaria*). En esta fase, que puede extenderse varios días y comienza entre las 6 y las 15 horas post-agresión, tiene lugar la activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares en cascada y simultáneas que extienden y agravan el daño durante las horas siguientes. Esta fase se caracteriza por la alteración en la función mitocondrial y el daño excito-oxidante que da lugar a una amplia, aunque no uniforme, distribución de muerte de los elementos celulares neurales por necrosis o apoptosis. (14)(15)(16) También en esta fase acontecen cambios en la disponibilidad de productos tróficos y en la activación del sistema inmuno-inflamatorio. Cuanto más grave es la falla energética secundaria, más extenso es el daño histológico. (17) En recién nacidos humanos, la magnitud del fracaso energético durante esta fase se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad ulterior y la alteración del crecimiento cerebral al año y los 4 años de edad. (18)(19)

LA VENTANA TERAPÉUTICA

La fase latente es el periodo durante el cual una intervención terapéutica puede potencialmente aminorar la lesión cerebral y, por ello, corresponde a un periodo de oportunidad terapéutica acotado en el tiempo, de aquí su denominación de «**ventana terapéutica**». La duración del periodo tras la reperfusión cerebral no es conocida en recién nacidos humanos y probablemente dependerá de numerosos factores, que incluyen la gravedad de la agresión y su duración, y la presencia o concomitancia de factores de pre acondicionamiento o sensibilización. En modelos animales su duración no es mayor de 6-15 h. (20)(21) Cuanto más profunda es la depleción de energía durante el evento hipóxico-isquémico, más corta es la fase latente, más rápido el inicio de la fase secundaria, más corta la ventana de oportunidad terapéutica y más extenso el daño de la sustancia gris. (22)(23) El estrecho marco temporal de oportunidad terapéutica, “unas pocas horas de oro”, determina que la EHI se considere una urgencia diagnóstica y terapéutica, que precisa una rápida y bien ordenada actuación operativa. Es necesario establecer de forma precisa las acciones a realizar en cada una de las etapas asistenciales; desde el paritorio al cuidado intensivo y, dentro de éste, las acciones tanto durante la fase de hipotermia como en la etapa posterior. (24)

LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT)

Actualmente, la eficacia y seguridad de la HT en el recién nacido de edad gestacional igual o superior a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave es sustentada por 6 meta-análisis. (4)(5)(6)(25)(26)(27) En comparación con la normotermia, la HT cuando es iniciada en las primeras 6 horas de vida y mantenida la temperatura diana de 33-34,0°C de forma estable durante 72 horas y seguida de un recalentamiento lento, a razón de $\leq 0,5^{\circ}$ C por hora, reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad mayor y parálisis cerebral a los 18-24 meses, y aumenta la supervivencia con función neurológica normal a esta edad. El número de pacientes con EHI que precisan tratarse para prevenir un caso de muerte o discapacidad grave es entre 6 y 8. (4)(5)(6)(25)(26)(27)

Los resultados evolutivos a los 6-7 años de dos de los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la reducción de la mortalidad asociada a la HT se mantiene en el seguimiento de los pacientes, sin que se observe incremento en el riesgo de déficit en el neurodesarrollo entre los niños supervivientes tratados con HT en comparación con los manejados en normotermia. (28)(29)

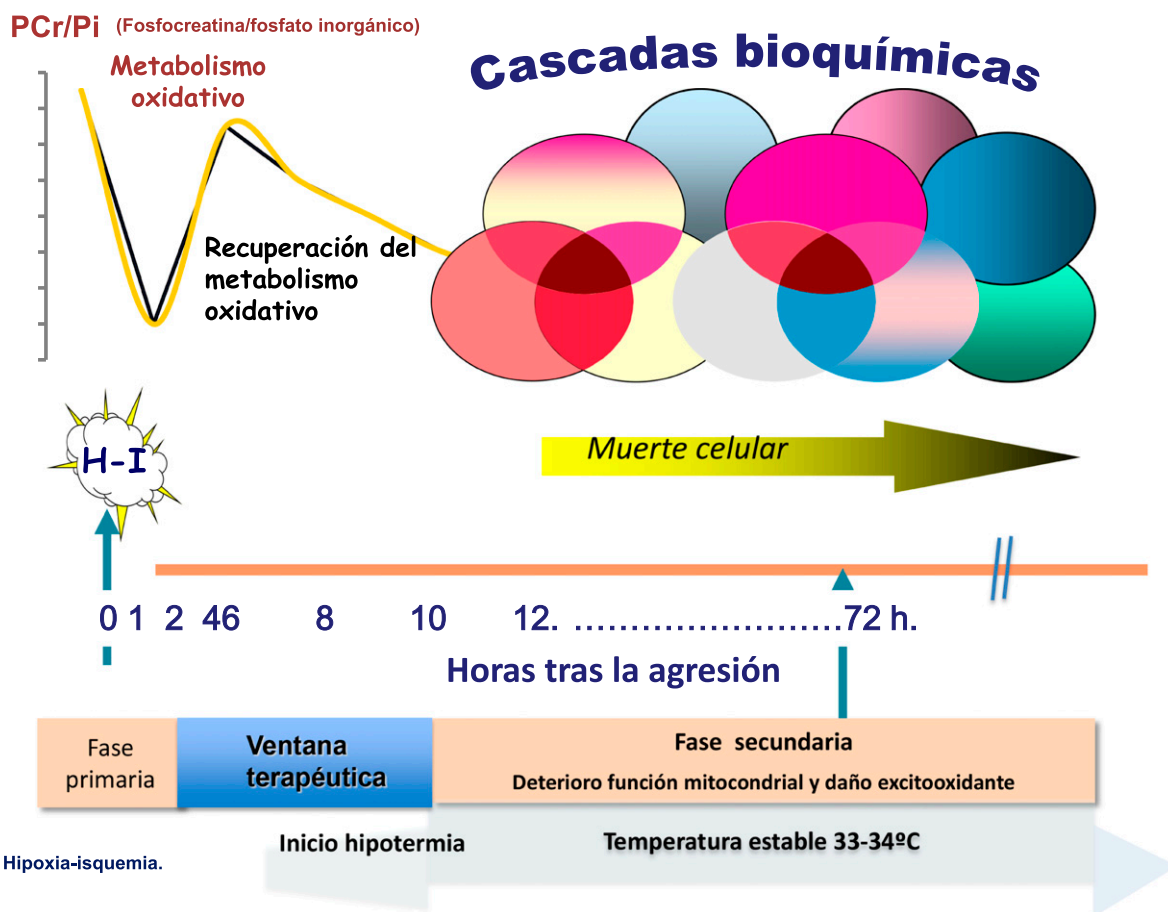


Figura 1. Proceso Fisiopatológico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

Cuanto antes se inicie el enfriamiento tras la agresión hipóxico-isquémica; mayor es la probabilidad neuroprotectora de la HT. (30)(31) No obstante, ni en el ensayo clínico NICHD ni en el TOBY, la edad en horas en el momento de la aleatorización ni la edad en horas en el momento de iniciar el enfriamiento dentro de las 6 primeras horas, tuvieron impacto en la evolución a los 18 meses. (32)(33) Se desconoce si el enfriamiento después de las seis horas puede aún ser eficiente, pero en estudios con modelo experimental no hay efecto neuroprotector cuando el enfriamiento es demorado. (30)(34)

El mecanismo principal de la HT parece ser la disminución del metabolismo cerebral (5% de reducción por cada grado centígrado de descenso en la temperatura cerebral), pero múltiples estudios experimentales han mostrado que la hipotermia actúa en importantes vías de lesión que se activan en la fase latente y que conducen a la falla energética secundaria y la muerte celular (Tabla 1). (14)(15)(16)(35)

El VII Consenso SIBEN recomienda iniciar la HT tan pronto como sea posible, dentro de las primeras 6 horas

de edad postnatal, como tratamiento estándar del recién nacido ≥ 35 semanas de gestación con EHI moderada o severa.

MODALIDADES DE APLICACIÓN DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Para conseguir el enfriamiento del neonato y mantenerlo estable entre 33 y 34,5°C, se ha utilizado la *hipotermia pasiva*; el enfriamiento conseguido mediante la no aplicación o la retirada de fuentes de calor exógeno tras el nacimiento. Si no se aplican fuentes de calor exógeno al recién nacido tras su nacimiento, su temperatura desciende un promedio de 1,5°C en media hora, pero esta reducción es mayor (aproximadamente 3°C) si ha tenido lugar una asfixia moderada durante el parto. (35)(36) De aquí que la hipotermia pasiva sea fácil de conseguir, especialmente en las 15 primeras horas post-agresión perinatal, apagando las fuentes exógenas de calor. (9)(36) La temperatura diana no es fácil mantener estable en esta modalidad y requiere un importante trabajo de enfermería. Algunos medios no controlados para producir

hipotermia representan elevado riesgo. Un meta-análisis que incluyó 7 estudios y un total de 567 pacientes de países con escasos recursos; no demostraron reducción de la mortalidad con esta modalidad de hipotermia. (37) La hipotermia no controlada y sin supervisión rigurosa puede ser peligrosa y no neuroprotectora, por ello, no es recomendada por este consenso SIBEN.

Hipotermia activa.-

La hipotermia terapéutica es activa cuando el enfriamiento, mantenimiento de la temperatura diana (temperatura central 33-34°C) y recalentamiento posterior del recién nacido se consigue mediante equipos específicos para este fin. Esta modalidad es la idónea y la única que ha demostrado ser una terapia neuroprotectora eficaz. (9)(10)(11)(12)(38) Los equipos actuales son todos servo controlados; permiten mantener la temperatura central estable durante todo el periodo, y conllevan una menor carga de trabajo por parte de enfermería. Hasta el presente la hipotermia activa puede ser conseguida de dos formas, mediante el enfriamiento selectivo de la cabeza o mediante el enfriamiento corporal total. Existe un método de hipotermia corporal total con flujo laminar que tal vez exista a bajo costo y se encuentre disponible en el mercado en un futuro cercano. (38) El enfriamiento selectivo de la cabeza se considera que ejerce un menor efecto sistémico de la hipotermia, pero puede ser menos efectivo en el enfriamiento de las estructuras o regiones profundas del cerebro, y produce un mayor gradiente transcerebral de la temperatura y fluctuaciones de la temperatura corporal más acusadas. (39)(40) Esto es importante, por cuanto los estudios de resonancia magnética (RM) han mostrado que el daño a los núcleos grises centrales es predominante en la EHI y este daño conlleva alteración neurológica más relevante que el daño cortical aislado. (41) La mayoría de equipos comerciales disponibles consigue el enfriamiento corporal por contacto, gracias a la circulación de agua o de un fluido a diferentes temperaturas, mediante un colchón o manta de hipotermia, un chaleco gorro corporal o bien parches de hidrogel pegados al cuerpo diseñados para tal fin. La temperatura central (rectal o esofágica) debe ser mantenida estable durante 72 horas, (4)(5)(6)(25)(26)(27) sin embargo se desconoce la duración óptima de la HT capaz de maximizar el efecto neuroprotector.

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A HIPOTERMIA

Con los equipos actuales de enfriamiento controlado, la HT es una terapia segura, siempre y cuando se haga dentro de unidades terciarias y siguiendo protocolos estrictos. Los efectos sistémicos más frecuentes son: bradicardia sinusal,

TABLA 1. **Mecanismos potenciales de acción de la hipotermia moderada**

- Reduce gradualmente la depleción de ATP. Por cada grado Celsius de reducción: ↓ 5% el metabolismo cerebral
- Reduce la acumulación de aminoácidos excitotóxicos
- Reduce la producción de óxido nítrico y suprime la síntesis explosiva de radicales libres
- Puede suprimir la reacción inflamatoria
- Reduce la activación microglial
- Inhibe el programa de muerte celular o apoptosis
- Prolonga la ventana terapéutica

trombocitopenia (habitualmente moderada y no asociada a sangrados ni a necesidad de transfusión), e hipotensión, que condiciona mayor necesidad de soporte inotrópico. (4)(5)(6)(25)(26)(27) La dificultad en el manejo del neonato con EHI reside en el manejo integral de: (a) los problemas asociados con la disfunción multiorgánica por daño hipóxico-isquémico; (42) (b) los factores de comorbilidad y (c) los efectos sistémicos y metabólicos de la hipotermia. Por ello, durante el ingreso, además del estrecho control neurológico, es preciso realizar evaluaciones seriadas con el fin de identificar y tratar todos aquellos factores que impactan nocivamente en la salud del neonato con agresión hipóxico-isquémica.

RECALENTAMIENTO

El recalentamiento es una etapa crítica, especialmente en los neonatos con EHI grave, en la que se incrementa el metabolismo energético cerebral y el consumo de oxígeno y glucosa, con el riesgo de aparición de convulsiones, en cuyo caso es preciso enlentecer o interrumpir transitoriamente el recalentamiento. (9)(10)(11)(12)(13)(38) Los equipos comercializados para HT corporal total permiten recalentar al paciente de forma controlada, a un ritmo constante; entre 0,1 °C y 0,5°C por hora. Durante esta fase, que nunca dura menos de 6 horas, los recién nacidos pueden presentar hipotensión, atribuida a la vasodilatación durante el recalentamiento.

IDENTIFICACIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CANDIDATOS A HT

La HT debe ser reservada para RN ≥ 35 semanas de gestación que tengan historia de un evento centinela perinatal de riesgo, y muestren EHI moderada o severa en las primeras horas de vida (Tabla 2). (7)(9)(10) No existe demostración alguna acerca de la eficacia neuroprotectora de HT en RN

con EHI con menor edad gestacional, más de 6 horas de vida, anomalías congénitas mayores, marcada restricción del crecimiento intrauterino (<1800 gramos de peso), necesidad de cirugía en los primeros 3 días de vida o colapso postnatal. En la práctica clínica, la consideración de someter a HT a este grupo de RN es una intervención de conmiseración, con eficacia no demostrada y que exige precaución, individualización y responsabilidad, así mismo siempre tomar en cuenta la consideración de los padres acerca de dicha terapia para su hijo.

REANIMACIÓN DEL RECIÉN NACIDO ASFÍCTICO

La literatura disponible demuestra que una concentración de oxígeno (O₂) al 100% causa hiperoxia y aumenta la producción de radicales libres de O₂, lo que tras una agresión hipóxico-isquémica, puede incrementar el daño cerebral y repercutir en la fisiología respiratoria. Además, en RN ≥35 semanas de gestación el uso de aire ambiente (FiO₂ 0,21) es seguro y parece disminuir la mortalidad comparado con el uso de oxígeno al 100%. (43)(44)(45)(46) El VII consenso SIBEN sugiere iniciar la reanimación con aire ambiente en los recién nacidos asfícticos que precisan ventilación con presión positiva intermitente (Tabla 3). El gas utilizado para RN debe ser caliente, humidificado y mezclado; la FiO₂ debe ser medida con un mezclador o *blender*, y además de la monitorización continua de SpO₂, escalar la concentración de oxígeno solamente de acuerdo a la necesidad clínica (Tabla 3).

Todos los neonatos con antecedente de asfixia perinatal han de ser evaluados cuidadosamente para establecer si presentan disfunción neurológica y en ese caso, su gravedad. Existen varias escalas que clasifican la profundidad de la encefalopatía en distintos estadios de gravedad, entre ellos los de Samat, (47) Amiel-Tison, (48) García-Alix, (49) Thompson. (50) Todas estas escalas coinciden con la premisa de que cuanto más grave es la alteración del estado de alerta, más grave es la EHI. Algunos incluyen el electroencefalograma (EEG) de amplitud integrada (aEEG) para asistir en la clasificación de la gravedad (Tabla 2).

CUIDADOS DURANTE EL TRASLADO Y CUANDO NO SE CUENTA CON PROGRAMA DE HT TERAPÉUTICA

En Latinoamérica son muy escasos los hospitales que cuentan con programas establecidos de HT. Si fuese posible se debe trasladar al RN con diagnóstico de EHI en forma urgente a un centro de referencia de HT. Sin embargo, un traslado sin control médico experto y sin monitorización de la temperatura puede ser contraproducente e incluir

TABLA 2. **Criterios empleados para incluir a los neonatos con EHI a hipotermia**

Encefalopatía neonatal moderada o grave en neonatos con edad gestacional ≥35 semanas de gestación y edad postnatal ≤6 horas. Algunos grupos utilizan el EEG de amplitud integrada (aEEG) como un subrogado para establecer la gravedad de la EHI, con base a la gravedad de la alteración del trazado eléctrico.

Antecedentes de potencial agresión hipóxico-isquémica alrededor del parto: evento centinela (desprendimiento prematuro de placenta, rotura uterina, exanguinación fetal, prolapso de cordón o nudo verdadero de cordón umbilical) o estado fetal no tranquilizador (registro cardio-tocográfico fetal anormal).

Alteración del estado al nacimiento:

- a) Apgar ≤ 5 a los 10 minutos de edad postnatal.
- b) pH ≤7,0, déficit de base ≥ -16mEq/L en sangre arterial de cordón umbilical o en sangre venosa dentro de la primera hora tras el nacimiento.
- c) Necesidad de ventilación mecánica durante por lo menos 10 minutos después del nacimiento.
- d) Necesidad de reanimación cardiopulmonar avanzada.

riesgos, y no debería realizarse en estas condiciones. Con el fin de no demorar la neuroprotección ofrecida por el enfriamiento, es esencial evitar hipertermia y es una práctica rutinaria el apagado de las fuentes externas de calor (incubadora o lecho) y monitorizar estrechamente la temperatura rectal con la finalidad de evitar sobrenfriamiento. (51)(52)(53) Aunque la HT activa durante el traslado produce un mejor control térmico y una reducción del tiempo de estabilización, (54) la hipotermia pasiva en el traslado parece ser eficiente y segura. (51)(52)(53)

En la Tabla 3 se resumen posibles pasos de cuidados clínicos a implementar cuando no se cuenta con equipos adecuados para HT. Si bien no hay estudios controlados al respecto, el consenso SIBEN considera que hasta que se cuente con equipos aprobados para HT hay que monitorizar la temperatura rectal en forma continua, evitar hipertermia, apagar fuentes externas de calor y mantener la temperatura corporal entre 34,5 y 36,5°C.

MONITORIZACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CON EHI

La monitorización continua de frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial y SpO₂ son imprescindibles. Se debe evitar hipotensión, hipoxemia e hiperoxemia, hipoglucemia, hiperglucemia e hipertermia. La bradicardia sinusal no es infrecuente en EHI (con o sin HT) y no requiere de fármacos cronotrópicos (Tabla 3).

El electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) es una herramienta neurofisiológica simplificada que no

TABLA 3. **Recomendaciones terapéuticas para la encefalopatía hipóxico-isquémica del VII Consenso SIBEN**

ETAPA	RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS
Reanimación	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comenzar con aire ambiente y regular la administración de oxígeno suplementario (FiO₂), según respuesta y pulsioximetría (monitor de SpO₂). ■ El gas debe estar caliente, humidificado y mezclado y la FiO₂ debe ser medida con un mezclador o <i>blender</i>. ■ Mantener normocapnia y normoxemia tanto durante la reanimación como en la UCIN. ■ Evitar expansores de volumen, excepto solución salina al 0,9% o concentrado eritrocitario en neonatos con hipovolemia. ■ Durante la reanimación no apagar la fuente de calor hasta lograr estabilización, pero evitar hipertermia. ■ Una vez estable, considerar apagar fuente de calor si el Apgar a los cinco minutos fue muy bajo, hubo necesidad de reanimación avanzada o necesitó ventilación mecánica por apnea durante 10 minutos o más. Esta medida es sólo adecuada si el neonato está vigilado, con la temperatura controlada y hay atención médica experta. ■ Existe incertidumbre acerca del momento de ligadura del cordón umbilical ante un feto con evidencia de asfixia, la literatura no es clara. Sin embargo, no es recomendable demorar medidas terapéuticas a la espera de la ligadura. Por otro lado, la ligadura demorada podría provocar hipervolemia y sobrecargar un miocardio potencialmente insuficiente.
Cuidados durante el traslado y si no se cuenta con HT	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar hipertermia en todo momento. ■ Controlar la glucemia y mantenerla por encima de 46 mg/dl y por debajo de 156 mg/dl durante las primeras horas tras un parto con asfixia. ■ Si el paciente tiene alto riesgo de EHI o presenta clínica de disfunción neurológica tras la reanimación, una vez estabilizado apagar las fuentes externas de calor, monitorizar la temperatura y asegurar control médico experto. ■ Los antecedentes perinatales detallados son de ayuda en la predicción de la EHI pero no establecen el diagnóstico de la misma. ■ Los neonatos con disfunción neurológica (encefalopatía) precisan traslado urgente a una UCIN con hipotermia. Para identificarlos prestar atención a la vigilia (capacidad del neonato para despertar y mantenerse despierto), el tono muscular y la excitabilidad, así como a la posible presencia de convulsiones. ■ Cuando no se cuenta con equipos adecuados para HT: <ul style="list-style-type: none"> o Monitorizar la temperatura rectal en forma continua o Evitar hipertermia o Apagar fuentes externas de calor o Mantener temperatura corporal entre 34,5 y 36,5 °C.
Tras ingreso en UCIN: programa asistencial para la EHI	<ul style="list-style-type: none"> ■ Considerar otros diagnósticos alternativos que pueden simular a la EHI. ■ Graduar la gravedad de la EHI mediante alguna de las escalas disponibles para este fin. ■ Para el inicio de aporte de líquidos (ml/kg/día), no hay consenso uniforme, pero tal vez en la mayoría de RN con EHI puede ser adecuado entre 55 y 70 ml/kg/día. ■ Posterior a las primeras horas de edad postnatal, individualizar el tratamiento hidroelectrolítico y hemodinámico a las circunstancias clínicas y dinámicas de cada paciente con EHI, pero evitar el exceso de líquido o sobrecargas agudas de volumen. ■ Permitir un balance hídrico negativo y descenso de peso postnatal. ■ Evitar hiperoxemia en todo momento. ■ Evitar hipocarbía e hipercarbía. ■ Mantener presión arterial media \geq 40 mmHg. ■ Evitar hipotensión y todo lo que ocasione disminución del flujo sanguíneo cerebral, como la hipocapnia y la inadecuada posición de cabeza y cuello. ■ La bradicardia sinusal no es infrecuente en EHI (con o sin HT). No requiere de fármacos cronotrópicos. ■ Durante las primeras horas es importante vigilar la presencia de disfunción multiorgánica y establecer controles seriados de iones (Na, K, Cl, Ca, Mg), glucemia, coagulación y de función renal. ■ Anticiparse a la falla renal o al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. ■ Si es posible, monitorizar la actividad eléctrica cerebral de forma continua (aEEG) o discontinua (EEG convencional) desde el ingreso y durante las primeras 72 horas de vida. ■ Iniciar la hipotermia terapéutica (HT) antes de las 6 horas de vida y mantener la temperatura diana (33-34 °C) de forma estable durante 72 horas. El recalentamiento tras este período debe ser realizado en forma lenta a razón de $<0,5$ °C cada hora. ■ La sedación debe ser con morfina o fentanilo a dosis bajas para evitar el estrés y episodios de dolor. ■ Durante la HT: reducción de la dosis estándar de sedación y utilizar con precaución pues existe riesgo de acumulación y toxicidad. ■ Si el recién nacido está estable y no muestra signos de disfunción o daño intestinal, no está contraindicada la estimulación trófica intestinal. ■ No es claro cuándo y cómo se debe incrementar la nutrición, ni se conocen los riesgos asociados a esta práctica en estos pacientes. Se recomienda hacerlo cuanto antes fuera posible y realizar incrementos con cautela, alrededor de 20-30 ml/kg/día. ■ Si no hay adecuada nutrición enteral hay que comenzar con nutrición parenteral a la brevedad. ■ Ante la presencia de convulsiones clínicas, electro-clínicas o eléctricas sin correlato clínico, iniciar tratamiento anticonvulsivante con fenobarbital. (Figura 2) ■ El anticonvulsivante de primera elección es el fenobarbital. Para segunda elección puede ser fenitoina o el levitiracetam. ■ Ante un "status epilepticus" como tercera opción usar lorazepam o lidocaína a goteo continuo. ■ El ácido valproico no se sugiere en neonatos, favorece hiperamonemia, y es hepatotóxico. ■ El tiopental no se sugiere por efectos adversos graves.

requiere de especialistas en neurofisiología. Monitoriza de forma continua la actividad electro cortical, y permite a neonatólogos y enfermeras analizar cambios y tendencias en la actividad eléctrica cerebral al pie de la cuna, así como detectar convulsiones (actividad paroxística). Estos equipos suplementan o reemplazan a los EEG convencionales en el ámbito del Cuidado Intensivo Neonatal. (55) Los equipos modernos también muestran el EEG crudo (uno o más canales) en la pantalla, lo que es de gran ayuda para identificar convulsiones y artefactos. La duración y gravedad de las alteraciones del trazado de base en los registros en el aEEG durante las primeras 48 horas constituyen uno de los mejores predictores acerca de la evolución neurológica a largo plazo en el neonato con EHI. Además el aEEG permite monitorizar la respuesta al tratamiento anticonvulsivante. (31)(32)(55)(56)(57) Por ello, se recomienda que las unidades que ofrezcan HT y no cuenten con disponibilidad de monitorización EEG continua convencional implementen esta herramienta de diagnóstico y monitorización. Así mismo el consenso SIBEN considera que esta herramienta de monitorización puede ser de utilidad clínica para el cuidado de RN con EHI aún si no se cuenta con HT.

SEDACIÓN EN EL NEONATO CON EHI

La asfixia y la EHI pueden producir estrés, y es un imperativo ético aliviarlo; la mayoría de directrices internacionales recomiendan sedo-analgésia. (9)(10)(11)(12)(58) En modelos experimentales, se ha demostrado que el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la HT. (59)(60) Además, los opioides parecen tener propiedades neuroprotectoras. (61)(62) Un ensayo clínico informó acerca de mayor eficacia terapéutica de la HT frente a los resultados observados en estudios previos y esto fue atribuido a que todos los neonatos incluidos en el estudio fueron sedados. (58)

El consenso SIBEN recomienda que se incluya un protocolo cuidadoso de sedo-analgésia (**Tabla 3**) para todos los RN con EHI que requieren ventilación asistida y para los que reciben HT. Si fuera necesario usar sedantes en RN con respiración espontánea se debe cuidar que las dosis sean bajas para no inducir apnea. La mayoría de protocolos de HT utilizan morfina o fentanilo para reducir el disconfort y/o estrés asociado a la HT. (63) En condiciones de hipotermia se produce disminución de los enzimas CYP responsables del metabolismo de los fármacos en el hígado, se reduce su aclaramiento dependiente del flujo hepático y disminuye el volumen de distribución, (64) y durante el recalentamiento aumenta la afinidad del opioide por el receptor. (59) Los cambios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos en condiciones de

hipotermia condicionan la necesidad de reducción de la dosis estándar de sedación (**Tabla 3**). Es aconsejable un tratamiento dinámico guiado por la presencia de signos de estrés térmico como frecuencia cardíaca >120 lpm (en ausencia de drogas adrenérgicas), hipertonia flexora progresiva o discreta acidosis metabólica persistente. (58)

COMORBILIDAD CON LA EHI

Diversas condiciones de comorbilidad, como las variaciones de la temperatura, la glucemia y los niveles de CO₂, se han relacionado con la modulación del daño cerebral.

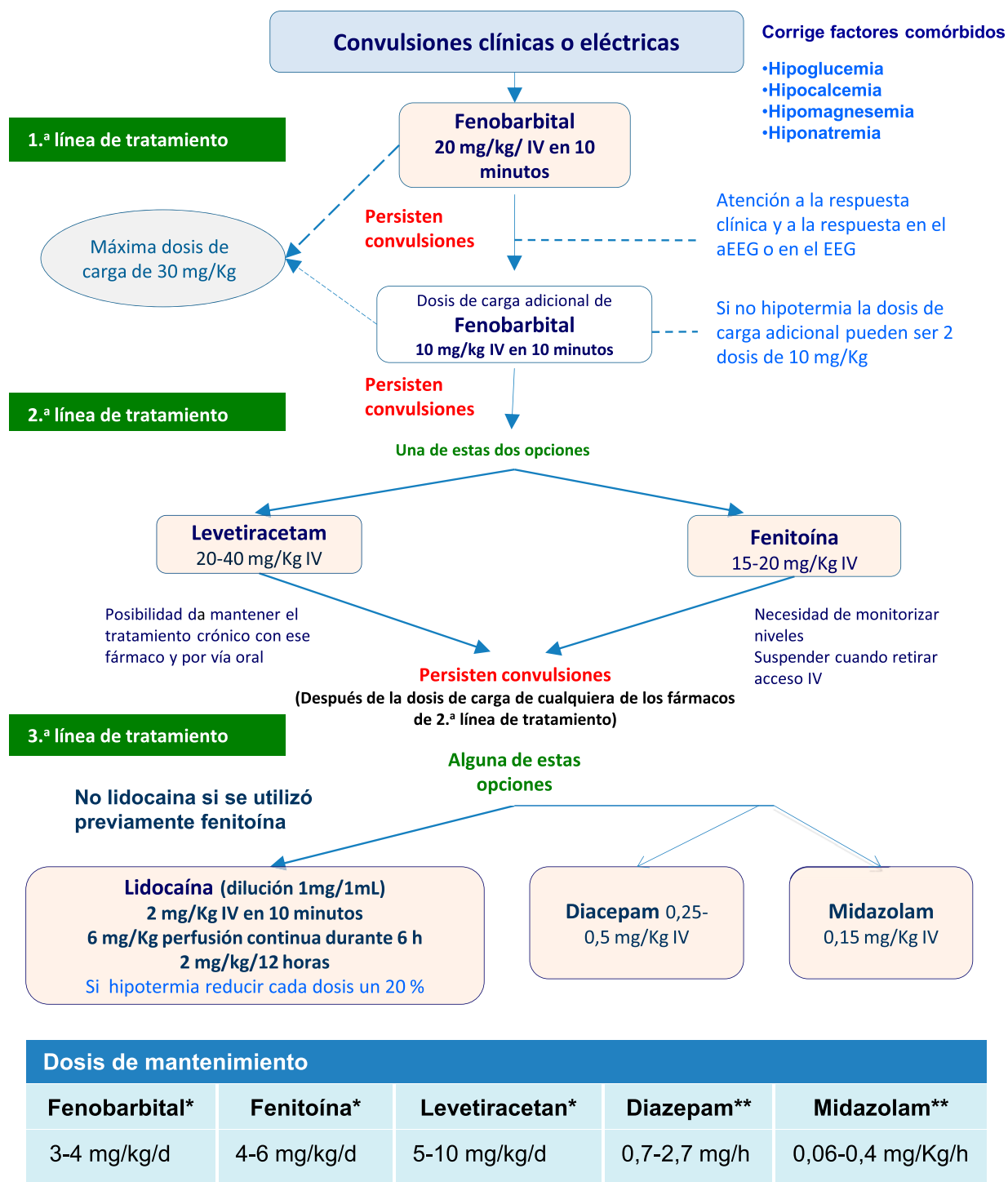
La *glucosa* es el sustrato energético primario para el cerebro en desarrollo. La asfixia perinatal es una causa importante de hipoglucemia debido al metabolismo anaerobio de la glucosa, y la presencia concomitante de hipoxia-isquemia potencializa el daño cerebral. En RN con EHI, la hipoglucemia (glucemia <46 mg/dL) en las primeras horas de vida se asocia con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave. (65)(66)

En modelos animales, la *temperatura* cerebral durante y después de un evento hipóxico-isquémico puede modificar la gravedad del daño y pequeños aumentos de la temperatura cerebral aumentan la severidad del daño. En un estudio el aumento de temperatura se asoció con mayor riesgo de muerte neonatal y/o de discapacidad neurológica moderada o grave. Por cada incremento de 1°C el riesgo de muerte aumentó 3,6 - 6,2 veces. (67) Es esencial evitar la hipertermia en las primeras 72 horas de vida.

La circulación sanguínea cerebral es extremadamente sensible a los cambios en los niveles de CO₂; la *hipocarbia* origina vasoconstricción con disminución del flujo de sangre y entrega de oxígeno al cerebro (68) y se ha asociado a pobres resultados neurológicos e incluso aumento de la mortalidad. (69)(70)(71) En resumen, con base a la mejor evidencia disponible, en los RN con EHI se recomienda evitar la hipocarbia profunda (PaCO₂<20mmHg) o la hipocarbia moderada sostenida (<35 mmHg) en las primeras horas y días de vida. Obviamente, tampoco debe tolerarse la hipercarbia, ya que la elevación de PaCO₂ también es potencialmente injuriosa (**Tabla 3**).

MANEJO DE LAS CONVULSIONES EN EL NEONATO CON EHI

La EHI es la principal causa de convulsiones en el RN y más de un 50% de los neonatos con EHI presentan convulsiones durante los primeros días de vida, sobre todo durante el primer día. En los casos con HT puede haber un rebote importante durante y después del recalentamiento. (72)



* Iniciar a las 24 horas de la dosis de carga. ** Perfusión continua. IV = intravenosa, h = hora, d = día
 Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de las convulsiones en el neonato con EHI.

Las convulsiones “*per se*” a largo plazo pueden potencialmente agravar la lesión cerebral y provocar hipoventilación, apnea, hipoxemia, hipercarbica y pérdida de la autorregulación vascular cerebral. Así mismo por disfunción cardíaca con disminución del gasto sistémico y alteraciones del flujo

sanguíneo cerebral producen o agravan la lesión cerebral. (73) En la RM existe una relación aparente entre la carga convulsiva y la gravedad del daño cerebral en RN con EHI que reciben hipotermia terapéutica. (72) Las convulsiones clínicas o exclusivamente eléctricas constituyen una emergencia

nerológica que precisa rápida confirmación, evaluación y tratamiento farmacológico, mientras simultáneamente se mantiene la oxigenación, la ventilación, la presión arterial y el adecuado aporte de glucosa. (73)

La detección de las convulsiones en el neonato con EHI no es fácil, dado que la mayoría de éstas son subclínicas, (9) (55)(56)(57)(72) y por otro lado la sedación de los pacientes en hipotermia dificulta la detección clínica de las convulsiones. De aquí la importancia de la monitorización con aEEG una herramienta muy útil en la detección de crisis subclínicas, aún cuando puede no detectar convulsiones de corta duración o crisis focales. A pesar de la incertidumbre en muchos aspectos, como se resume a continuación, el consenso SIBEN concluye de acuerdo a la literatura disponible que no hay que iniciar fenobarbital en forma profiláctica.

Cuando se detectan convulsiones, la respuesta al tratamiento es modesta; más de un 50% de los neonatos con convulsiones continúa con actividad eléctrica convulsiva a pesar del tratamiento con fenobarbital o fenitoína. Por otro lado dichos fármacos no están exentos de riesgos, ya que pueden causar apoptosis neuronal. (74) El consenso SIBEN reconoce que existe incertidumbre y controversia en los siguientes aspectos del manejo de las convulsiones neonatales y por ello en el presente no pueden darse recomendaciones firmes basadas en evidencia acerca de: a) necesidad o no del tratamiento de las crisis subclínicas, b) agresividad en el tratamiento cuando hay refractariedad a uno o dos fármacos, c) duración y suspensión del tratamiento, d) eficacia terapéutica y evolución a largo plazo.

No obstante esta incertidumbre científica, en la práctica clínica hay que tomar decisiones que se espera no estén muy erradas. Prácticamente todas las Unidades Neonatales tienen una aproximación terapéutica similar para los fármacos de primera línea y las diferencias de regímenes terapéuticos se acentúa al escalar en las líneas de tratamiento. Las mayores diferencias son acerca de los fármacos considerados como tercera línea de tratamiento. El VII consenso SIBEN propone un esquema o algoritmo de tratamiento que se presenta en la **Figura 2**.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS FUTURAS

Los resultados a favor de la HT en la EHI moderada o grave son modestos; un 25% de los neonatos tratados fallece y aproximadamente un 20% de los niños que sobreviven presentarán discapacidad grave. (4) Por ello continua la búsqueda de estrategias terapéuticas que combinadas potencien o incrementen la neuroprotección conseguida con la HT. Algunas estrategias pueden promover la regeneración neuronal y la recuperación y remodelación neurovascular.

(75) Aún no se dispone de suficiente evidencia de la eficacia terapéutica y de seguridad de ninguna de estas estrategias. Resulta deseable que en un futuro próximo la combinación de un agente terapéutico económico, seguro y eficaz se pueda asociar a HT para beneficiar a más RN.

CONCLUSIONES

El VII consenso clínico SIBEN espera que el documento elaborado y sus conclusiones para la práctica clínica, resumidas en la Figura 2 y Tabla 3, fortalezcan la mejor asistencia del recién nacido con EHI en Iberoamérica y esperamos que brinde la oportunidad de aminorar el daño cerebral asociado a la EHI en los neonatos con esta entidad que se asisten en nuestro entorno.

ACKNOWLEDGEMENTS

Participantes del VII Consenso Clínico de SIBEN: Aldana Ávila, Jaime Bastidas, Alicia Bora, Elizabeth Céspedes, Judith Dachesky, Dagoberto Delgado, Carlos Fajardo, Matías Fernández, Christian Fernández, Nayvi Fernández, Florangel García, Juan Manuel Jijena, Cecilia Juárez, José Lacarruba, Gabriel Lara, Javier Lara, Claudia Martínez, Patricio Martín, Marcela Montaña, Mónica Morgues, Teresa Munguía, Sandra Navarrete, Francisco Navarro, Alexis Palencia, Anabell Pereira, Verónica Puga, Alejandro Rossi, Vicente Salinas, Cristina Segovia, María Paulina Tello, Lorena Velandia, María Elena Venegas, Mónica Villa, Dina Villanueva, Carolina Villegas, Dan Waisman, Carolina Zenobi.

Referencias

1. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013;74(suppl 1):50-72
2. Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015; 57(suppl 3):48-50
3. Pin TW, Eldridge B., Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(3):224-234.
4. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(6):558-566
5. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):238-246
6. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD003311
7. Saliba E, Debillon T. [Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns]. *Arch Pediatr*. 2010;17(suppl 3):S67-S77

8. National Institute for Health and Care Excellence. NICE interventional procedure guidance [IPG347]: Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury. <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg347>. Accessed June 16, 2016
9. Blanco D, Garcia-Alix A, Valverde E, et al. Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application [in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:341.e1–341.e20.
10. Peliowski-Davidovich A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2012;17(1):41–46
11. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). *Brain Dev*. 2012;34(2):165–170
12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el recién nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Agencia de Qualitat i Avaluacio Sanitaries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
13. Golombek SG, Sola A, Baquero H, et al; Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(5):454–481
14. Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol*. 2009;36(4): 835–858, vii
15. Phibs R, Saldaño Y. Asfixia perinatal, fisiopatología, bases fisiológicas para la reanimación y recién nacido post asfíctico. En: Sola A, ed. *Cuidados Neonatales: Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo*. Buenos Aires, Argentina: Edimed Ediciones Mexico; 2011:140–155.
16. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):5–13
17. Blumberg RM, Cady EB, Wigglesworth JS, McKenzie JE, Edwards AD. Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia-ischaemia in the developing brain. *Exp Brain Res*. 1997;113(1): 130–137
18. Roth SC, Baudin J, Cady E, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39(11):718–725
19. Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, et al. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(2):76–82
20. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 1997; 99(2):248–256
21. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. 1998;102(5): 1098–1106
22. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5): 253–260
23. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, et al. “Therapeutic time window” duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res*. 2007;1154:173–180
24. García-Alix A. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Un nuevo reto asistencial en neonatología. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(4):281–283
25. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: are we there yet? *BMC Pediatr*. 2007;7:30
26. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(10):951–958
27. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;9:c340–c363. doi: 10.1136/bmj.c363.
28. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al; CoolCap Trial Group. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2012;71(2):205–209
29. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2085–2092
30. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1999;46(3): 274–280
31. Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3): 228–233
32. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1349–1358
33. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, et al; NICHD Neonatal Research Network. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;122(4):e791–e798
34. Karlsson M, Tooley JR, Satas S, et al. Delayed hypothermia as selective head cooling or whole body cooling does not protect brain or body in newborn pig subjected to hypoxia-ischemia. *Pediatr Res*. 2008;64(1):74–78
35. Strohm B, Azzopardi D; UK TOBY Cooling Register Study Group. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(5):F373–F375
36. Jayasinghe D. Innate hypothermia after hypoxic ischaemic delivery. *Neonatology*. 2015;107(3):220–223
37. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58834

38. Perez JMR, Feldman A, Alpan G. Treating hypoxic ischemia encephalopathy with hypothermia. *Neoreviews*. 2015;16(7):e1-e7
39. Laptook AR, Shalak L, Corbett RJ. Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling. *Pediatrics*. 2001;108(5):1103-1110
40. Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JJ, Azzopardi DV, Edwards AD. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatr Res*. 2000;48(3):351-356
41. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, et al. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2005;116(4):1001-1006
42. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1995;127(5):786-793
43. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2008;94(3):176-182
44. Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Viña J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born term infants. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):261-267
45. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics*. 1998;102(1):e1
46. Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012;102(2):98-103
47. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33(10):696-705
48. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1986;28(5):671-682
49. Martínez-Biarge M, García-Alix A, García-Benasach F, et al. Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture. *J Perinat Med*. 2008;36(6):536-542
50. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr*. 1997;86(7):757-761
51. Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ; Cooling on Retrieval Study Group. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(6):F408-F412
52. O'Reilly D, Labrecque M, O'Melia M, Bacic J, Hansen A, Soul JS. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol*. 2013;33(6):435-440
53. Akula VP, Davis AS, Gould JB, Van Meurs K. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: current practices in California. *Am J Perinatol*. 2012;29(5):319-326
54. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics*. 2013;132(5):841-846
55. Valverde E, García-Alix, Blanco D. Monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada por amplitud. *An Pediatr Contin*. 2008;6(3):169-173
56. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e131-e139
57. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131(1):88-98
58. Arca G, García-Alix A, Arnáez J, Blanco D; en nombre de HipoSEN. Sedación en recién nacidos a término o casi término con encefalopatía hipóxico-isquémica que requieren hipotermia terapéutica. *An Pediatr (Barc)*. 2014;pii:S1695-4033(14)00284-7. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.04.030.
59. Tooley JR, Satas S, Porter H, Silver IA, Thoresen M. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol*. 2003;53(1):65-72
60. Thoresen M, Satas S, Løberg EM, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*. 2001;50(3):405-411
61. Angeles DM, Ashwal S, Wycliffe ND, et al. Relationship between opioid therapy, tissue-damaging procedures, and brain metabolites as measured by proton MRS in asphyxiated term neonates. *Pediatr Res*. 2007;61(5 Pt 1):614-621
62. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res*. 2005;57(6):873-878
63. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R; neo.nEURO network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771-e778
64. van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, Rademaker CMA. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(5):277-294
65. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2011;11:10
66. Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr*. 2012;161(1):88-93
67. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, et al; Hypothermia Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009;124(6):1619-1626
68. Sola A, Spitzer AR, Morin FC III, Schlueter MA, Phibbs RH. Effects of arterial carbon dioxide tension on the newborn lamb's cardiovascular responses to rapid hemorrhage. *Pediatr Res*. 1983;17(1):70-76
69. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F49-F52
70. Nadeem M, Murray D, Boylan G, Dempsey EM, Ryan CA. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2010;27(5):361-365

71. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;158(5):752-758.e1
72. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(3):F219-F224
73. Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2001:217-331
74. Bittigau P, Siffringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;993:103-114, discussion 123-124
75. Kelen D, Robertson NJ. Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):369-377

Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Maria de Lourdes Lemus-Varela, Augusto Sola, Sergio G. Golombek, Hernando Baquero, Carmen R. Dávila-Aliaga, Diana Fariña, Maria Victoria Lima-Rogel, Ramon Mir Villamayor, Freddy Neira, Ada N. Oviedo-Barrantes, Alfredo García-Alix and y los participantes del VII Consenso Clínico de SIBEN

NeoReviews 2016;17:e554

DOI: 10.1542/neo.17-9-e554

Updated Information & Services

including high resolution figures, can be found at:
<http://neoreviews.aappublications.org/content/17/9/e554>

References

This article cites 70 articles, 15 of which you can access for free at:
<http://neoreviews.aappublications.org/content/17/9/e554#BIBL>

Subspecialty Collections

This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s):
Pediatric Drug Labeling Update
http://classic.neoreviews.aappublications.org/cgi/collection/pediatric_drug_labeling_update

Permissions & Licensing

Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at:
<http://classic.neoreviews.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml>

Reprints

Information about ordering reprints can be found online:
<http://classic.neoreviews.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml>

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



NeoReviews™

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF THE PEDIATRICS

Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Maria de Lourdes Lemus-Varela, Augusto Sola, Sergio G. Golombek, Hernando Baquero, Carmen R. Dávila-Aliaga, Diana Fariña, Maria Victoria Lima-Rogel, Ramon Mir Villamayor, Freddy Neira, Ada N. Oviedo-Barrantes, Alfredo García-Alix and y los participantes del VII Consenso Clínico de SIBEN

NeoReviews 2016;17:e554

DOI: 10.1542/neo.17-9-e554

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://neoreviews.aappublications.org/content/17/9/e554>

Neoreviews is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since . Neoreviews is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2016 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Online ISSN: 1526-9906.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

