

Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido

Versión resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido

Versión resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

“Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad”.

Esta guía debe citarse:

“Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS”.

Índice

Presentación	9
Autoría y Colaboraciones	11
Niveles de evidencia y grados de recomendación GRADE	15
1. Introducción	17
2. Factores de riesgo/comorbilidad	21
3. Tratamiento	27
4. Estudios pronósticos	35
5. Seguimiento	41
6. Estrategias diagnósticas y terapéuticas	43
Anexos	47
Anexo 1. Guía para madres y padres	49
Anexo 2. Abreviaturas	101
Anexo 3. Glosario	103
Bibliografía	109

Presentación

Documentar la variabilidad en la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras por parte de los profesionales sanitarios, centradas en las personas y compartidas por ellas. Entre dichas estrategias, destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), «conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes».

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se encuentra continuar impulsando la elaboración y uso de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y de GPC, consolidando la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud y el Proyecto GuíaSalud.

La encefalopatía neonatal debida a una agresión hipóxico-isquémica perinatal supone un problema sociosanitario relevante, porque además de afectar a un número considerable de recién nacidos (aproximadamente 1 de cada 1.000) conlleva consecuencias graves y permanentes de por vida, con un enorme impacto en la capacidad funcional y en la calidad de vida de estos niños y niñas, además de suponer un elevado coste socioeconómico para las familias y la sociedad.

En la última década han tenido lugar importantes avances no solo en la aproximación diagnóstica y pronóstica, sino también en el manejo terapéutico de esta entidad. A pesar de la evidencia científica, se constata una gran variabilidad en las estrategias diagnósticas y pronósticas y también en el abordaje terapéutico, aunque en menor medida, dado que en el momento actual no existen alternativas a la utilización de la hipotermia terapéutica, intervención eficaz y segura que permite prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Esta guía es el resultado del trabajo de un amplio grupo de profesionales, vinculados directamente a la asistencia del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica y pretende establecer recomendaciones fundamentadas en la mejor evidencia científica, para mejorar la atención sanitaria que se presta a estos neonatos y a sus familias durante la fase aguda. Para establecer las recomendaciones, se ha dedicado un considerable esfuerzo no sólo a la revisión sistemática y síntesis de los conocimientos disponibles, sino también a la realización de metaanálisis propios para responder a muchas de las preguntas. En el proceso de revisión, la guía ha contado con la colaboración de expertos de sociedades científicas vinculadas directamente a la atención de estos niños desde distintos ámbitos y disciplinas.

Por otra parte, cabe destacar que esta publicación incorpora una guía para padres, familiares y cuidadores, establecida a partir de una investigación cualitativa sobre sus propias experiencias y necesidades, y expresada con su propia voz.

En la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, nos satisface presentar esta guía y esperamos que permita encontrar respuestas a muchas de las preguntas que plantea la atención del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica, que facilite la toma de decisiones seguras y eficientes y que mejore la calidad de la asistencia sanitaria prestada a estos pacientes y a sus familias.

José Javier Castrodeza Sanz
Director General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido

Thais Agut Quijano. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Ana Alarcón Allen. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Gemma Arca Díaz. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Clínic Maternitat Barcelona.

Juan Arnáez Solís. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Universitario de Burgos.

Albert Balaguer Santamaría. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital General de Catalunya.
Universidad Internacional de Catalunya. Barcelona.

Dorotea Blanco Bravo. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Gregorio Marañón Madrid.

Mireia Espallargues Carreras*. Médico especialista en medicina
preventiva y salud pública. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries
de Catalunya (AQUAS). Barcelona.

Maria Dolors Estrada Sabadell*. Médico especialista en medicina
preventiva y salud pública. AQUAS. Barcelona.

Alfredo García-Alix Pérez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Javier González de Dios. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital General Universitario de Alicante.

Nuria Herranz Rubia. Enfermera. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Ana Martín Ancel. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Miriam Martínez-Biarge. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hammersmith Hospital. Londres.

Carlos Ochoa Sangrador. Médico especialista en pediatría.
Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Ruth del Río Florentino. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Verónica Violant Holz. Psicóloga clínica. Facultad de Pedagogía.
Universidad de Barcelona.

Coordinación

Coordinador clínico

Alfredo García-Alix Pérez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Coordinación clínica-metodológica

Ruth del Río Florentino. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Coordinación metodológica

Albert Balaguer Santamaría. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital General de Catalunya.
Universidad Internacional de Catalunya. Barcelona.

Mireia Espallargues Carreras*. Médico especialista en medicina
preventiva y salud pública. AQUAS. Barcelona.

Maria Dolors Estrada Sabadell*. Médico especialista en medicina
preventiva y salud pública. AQUAS. Barcelona.

Javier González de Dios. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital General Universitario de Alicante.

Carlos Ochoa Sangrador. Médico especialista en pediatría.
Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Coordinación guía para madres y padres

Verónica Violant Holz. Psicóloga clínica. Facultad de Pedagogía.
Universidad de Barcelona.

Nuria Herranz Rubia. Enfermera neonatología.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Colaboración

Ana María Merino Márquez. Documentalista. Fundació Sant Joan de Déu. Barcelona.

Silvia Semaan Llurba. Documentalista. Fundació Sant Joan de Déu. Barcelona.

Colaboración experta

Ariadna Alberola Pérez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital la Fe. Valencia.

* CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Héctor Boix Alonso. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Marta Camprubí Camprubí. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Sonia Caserío Carbonero. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital del Río Hortega. Valladolid.

Yolanda Castilla Fernández. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Gemma Ginovart Galiana. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Simón Lubián López. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Virgen del Mar. Cádiz.

José Antonio Martínez Orgado. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

Violeta Tenorio Romojaro. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Clinic Maternitat. Barcelona.

Eva Valverde Núñez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital la Paz. Madrid.

Revisión externa

Olga Artiñano Cuesta. Enfermera de neonatología, en representación
de la Sociedad Española de Enfermería Neonatal (SEEN).

María José Borau. Médico especialista en pediatría, neonatólogo,
en representación de HipoCat.

Sergi Cabré Gili. Médico especialista en obstetricia y ginecología,
en representación de Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) .

Fermín García Muñoz. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Las Palmas. Canarias.

María Isabel Fernández Jurado. Médico especialista en anestesiología y reanimación,
representación de la Sección Pediátrica de la Sociedad Española Anestesiología,
Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).

Pau Ferrer Salvans. Secretario del CEIC de la Fundación Hospital
Sant Joan de Déu. Magister Universitario en Bioética.

Josep Figueras Aloy. Médico especialista en pediatría, neonatólogo,
en representación de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo).

Antonio Losada Martínez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital de Valme. Sevilla .

Mª Teresa Moral Pumarega. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

José Quero Jiménez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital la Paz. Madrid.

M^a Luz Ruiz-Falcó Rojas. Médico especialista en pediatría, neurología,
en representación de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENP).

Enrique Salguero García. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Regional de Málaga.

Josefa Inés Santamaría Castañer. Matrona, en representación
de la Federación de Asociaciones de matronas de España (FAME).

Javier Soriano Faura. Médico especialista en pediatría, en representación
de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Sagrario Martín de María. Matrona, en representación
de la Federación de Asociaciones de matronas de España (FAME).

Máximo Vento Torres. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital la Fe. Valencia.

Sociedades colaboradoras

*Miembros de estas sociedades o asociaciones han participado
en la revisión externa de la GPC:*

Asociación Española de Pediatría (AEP).

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Federación de Asociaciones de Matronas de España (FAME).

Grupo de Hipotermia de Cataluña (HIPOCAT).

Grupo de Hipotermia de la Sociedad Española de Neonatología (HipoSEN).

Sociedad Española Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).

Sociedad Española de Enfermería Neonatal (SEEN) .

Sociedad Española de Neonatología (SENeo).

Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP).

Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO).

Declaración de intereses:

Todos los miembros del grupo de trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de intereses que se presenta en el anexo 5.

Niveles de evidencia y grados de recomendación GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia científica	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	Limitación en el diseño: Importante (-1) Muy importante (-2) Inconsistencia (-1)	Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación ($RR > 2$ o $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
Moderada			
Baja	Estudios observacionales		
Muy baja	Otros tipos de diseño	Evidencia directa: Alguna (-1) incertidumbre Gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa Datos imprecisos (-1) Sesgo de notificación: Alta probabilidad de (-1)	Evidencia científica de una muy fuerte asociación ($RR > 5$ o $< 0,2$ basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)

ECA: ensayo clínico aleatorizado

Implicaciones de los grados de recomendación en el sistema GRADE

<i>Implicaciones de una recomendación fuerte</i>		
Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
<i>Implicaciones de una recomendación débil</i>		
Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Asimismo, se han formulado «**pautas de buena práctica clínica**» (✓) basándose en la experiencia clínica del equipo coordinador ante aspectos prácticos importantes sobre los que se ha querido enfatizar y para los cuales no existe evidencia científica que los soporte.

1. Introducción

Este documento es la versión resumida de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido y, por tanto, adopta un formato particular y solo recoge aquellos capítulos que contienen preguntas clínicas específicas y sus correspondientes recomendaciones. Con el propósito de que esta versión resumida sea un mejor instrumento para la atención de estos recién nacidos, se ha añadido a esta versión la Guía para Madres y Padres. La versión completa de esta GPC y el material metodológico, donde se presenta de forma detallada la información sobre el proceso metodológico de la guía, están disponibles en la página web de GuíaSalud (www.guiasalud.es), así como en la página web de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) (<http://aquas.gencat.cat>).

El término *asfixia perinatal* se refiere a la interrupción del intercambio gaseoso que tiene lugar específicamente alrededor del nacimiento, que se manifiesta en el feto o en el recién nacido (RN) como hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por hipoperfusión tisular.¹⁻⁴ Los mecanismos patogénicos subyacentes son la hipoxemia (disminución de la cantidad de oxígeno en la sangre) y la isquemia (disminución de la perfusión de sangre). El conjunto de datos obtenidos en modelos experimentales sugieren una mayor relevancia de la isquemia frente a la hipoxia cerebral en la génesis de los efectos deletéreos sobre el sistema nervioso central (SNC).

Criterios para considerar EHI en el RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas

La asfixia perinatal no es la única causa de encefalopatía neonatal. Un prerequisite importante para atribuir la encefalopatía neonatal a un evento hipóxico-isquémico perinatal es la existencia de una acidosis metabólica perinatal (pH menor o igual a 7 o un déficit de bases de al menos 12 mmol/L en cuero cabelludo fetal, cordón umbilical o en sangre durante la primera hora de vida). Otros criterios adicionales que, tomados en conjunto, sugieren un origen intraparto, pero que no son específicos de una agresión hipóxico-isquémica, son la presencia de bajas puntuaciones en el test de Apgar (<5) durante más de 5 minutos, la disfunción multiorgánica durante los primeros días de vida, así como lesiones cerebrales agudas en estudios de resonancia magnética (RM). Además, es preciso excluir otras etiologías como son: infecciones antenatales (por ej. listeria), traumatismo obstétrico, trastornos de la coagulación, enfermedades metabólicas y causas genéticas.¹⁻⁴

Impacto de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal

La EHI perinatal moderada o grave en el RN mayor o igual a 35 semanas de gestación constituye una importante causa de morbi-mortalidad en el periodo neonatal y de discapacidad permanente en el niño. Los neonatos con EHI moderada presentan un riesgo de muerte del 10% y, entre los supervivientes, un 30-40% presentarán discapacidad permanente de gravedad variable, mientras que los RN con EHI grave tienen un riesgo de muerte del 60% y prácticamente la gran mayoría de los que sobreviven tendrán discapacidad permanente. Se calcula que la EHI es responsable del 20% del total de niños con parálisis cerebral (PC).⁵ En

Dinamarca se ha estimado que cada niño con secuelas neurológicas complejas, como las que acontecen tras la agresión hipóxico-isquémica, cuesta al Estado casi un millón de dólares (800.000 euros) en cuidados de salud, apoyo social, y pérdida de productividad a lo largo de la vida. El coste real debe ser muy superior, por cuanto el coste del cuidado intensivo del periodo neonatal y el impacto sobre ayudas escolares, trastornos de conducta y psiquiátricos del niño, así como el impacto del fracaso escolar, no se han computado.

La asfixia al nacimiento y su consecuencia, la encefalopatía neonatal, tiene uno de los índices AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) y AVAC (años de vida ajustados por calidad) más altos de todas las enfermedades, ya que un recién nacido tiene toda su vida por delante.

En resumen, las importantes implicaciones médicas, familiares, sociales y legales asociadas a esta devastadora entidad condicionan que la EHI constituya un problema socio-sanitario relevante.

Magnitud del problema

La incidencia de la EHI se distribuye de forma desigual a través del mundo, aconteciendo principalmente en países con pobres recursos o rentas bajas. La organización mundial de la salud (OMS) estima que un 25% de los neonatos y un 8% de todas las muertes por debajo de los 5 años en países con pocos recursos presentan asfixia alrededor del nacimiento. En el año 2010, se estimó que 1,15 millones de recién nacidos en el mundo presentaron EHI perinatal; un 96% nacieron en países con renta per cápita baja o moderada. Del total de bebés, 287.000 fallecieron, y de los supervivientes, 413.000 presentaron alteración del neurodesarrollo: 233.000 (163.000-342.000) sobrevivieron con discapacidad moderada o grave, y 181.000 (82.000-319.000) con discapacidad leve. La frecuencia de la EHI ha disminuido durante los últimos 30 años del siglo xx en los países desarrollados. Las tasas de incidencia (utilizando definiciones similares) entre 1975 y 1990 oscilaban entre 7,7 y 4,4‰ RN vivos, mientras que las referidas al final de la década de los noventa y comienzos del siglo xxi fueron siempre inferiores al 1,5‰.⁶⁻¹³ La incidencia apreciada en los primeros 10 años del siglo xxi en un hospital universitario de Madrid fue aproximadamente de 1‰ RN vivos.¹⁴ Aunque el denominador no debería ser el total de RN vivos, sino el total de RN a término o casi a término, la mayoría de nacidos vivos lo hacen a la edad de término, y por tanto la tasa real no debe diferir significativamente de la señalada.

Las formas moderadas o graves, que son las que conllevan riesgo de daño cerebral y discapacidad permanente, acontecen en nuestro entorno entre el 0,5-1,0‰ RN vivos.^{14, 15} Una incidencia similar a la de otros países europeos. Teniendo en cuenta los datos del Instituto Nacional de Estadística, con 471.999 RN vivos en 2011, se calcula que en España cada año aproximadamente entre 235 y 471 RN presentarán una EHI moderada o grave.

Avances diagnósticos y terapéuticos en la encefalopatía hipóxico-isquémica y sus implicaciones

En los últimos veinte años se han producido marcados avances diagnósticos y de manejo en esta entidad: se han incorporado diversas evaluaciones diagnósticas/pronósticas,¹⁶⁻²⁰ ha cambiado la estrategia de reanimación al nacimiento^{21, 22} y, más importante aún, desde hace

algo más de un lustro esta entidad ha dejado de estar huérfana de intervenciones terapéuticas específicas dirigidas a prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la agresión hipóxico-isquémica perinatal.^{23, 24} El enfriamiento controlado de 3-4 °C mediante enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza (hipotermia terapéutica) ha mostrado ser una intervención terapéutica eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes.²⁵⁻³⁴ Los avances en el diagnóstico/pronóstico, los cambios acaecidos en la estrategia de reanimación y la disponibilidad de una intervención terapéutica específica han generado un gran número de nuevos conocimientos.

Alcance de esta GPC

Esta GPC tiene por objetivo proporcionar a los profesionales sanitarios que atienden a los RN que presentan EHI perinatal una herramienta, basada en la evidencia científica, que les ayude en la toma de decisiones diagnósticas, pronósticas, terapéuticas y de atención continuada (seguimiento) durante la atención a estos recién nacidos. Otro objetivo de esta GPC es servir como instrumento para mejorar la información a las familias de estos niños, teniendo en cuenta sus sentimientos, necesidades y emociones, así como delinear estrategias de soporte familiar específicas durante el proceso asistencial de estos recién nacidos.

La mayoría de los neonatos que desarrollan EHI perinatal nacen en hospitales sin unidades de cuidados intensivos neonatales o sin programas asistenciales de manejo integral de la patología hipóxico-isquémica. De aquí la necesidad de un traslado urgente del paciente con sospecha de EHI perinatal a los centros terciarios de referencia que dispongan de recursos diagnósticos y terapéuticos. No obstante, esta GPC no tiene como fin establecer la necesidad de recursos ni la planificación de los servicios sanitarios de las distintas comunidades autónomas para asegurar la asistencia a los RN con esta entidad, aspecto que podría ser abordado en futuras revisiones de la guía.

2. Factores de riesgo/comorbilidad

Preguntas para responder:

- ¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbilidad neurológica?
- ¿Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas de gestación que desarrollan EHI se relaciona siempre con mortalidad o morbilidad neurológica?
- ¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los RN con EHI perinatal durante las primeras 72 horas de vida (hipertermia, hipo/hipercarbia, hipo/hiperglucemia) se asocian con una mayor morbilidad neurológica?

Varios factores comorbidos durante la reanimación y en las primeras 72 horas de vida pueden agravar el daño cerebral y empeorar el desenlace, de aquí que responder a si factores como suplementos de oxígeno en la reanimación o si la hipertermia, la hipo/hipercarbia, la hipo/hiperglucemia tienen un impacto en el desenlace de la morbilidad precoz y de la morbilidad neurológica tardía en estos pacientes ayudará a extremar el cuidado y adoptar políticas más rigurosas de control sobre dichos factores o intervenciones, en caso de que estén presentes.

2.1. ¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbilidad neurológica?

El oxígeno al 100% (O₂ 100%) ha sido el gas tradicionalmente recomendado para la reanimación cardiopulmonar. Sin embargo, existen cada vez más datos experimentales y clínicos que sugieren que el O₂ al 21% (aire ambiente) puede ser tan eficaz como el O₂ 100%. Más aún, el O₂ 100% puede causar hiperoxia, aumentar la producción de radicales libres de oxígeno e incrementar el daño debido al estrés oxidativo, teniendo incluso efectos adversos en la fisiología respiratoria.^{21, 22, 35-40}

En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, el uso de aire ambiente con respecto a O₂ 100% determina una reducción de la mortalidad.^{39, 40} Calidad baja

En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, no se han detectado diferencias significativas entre la utilización de aire ambiente frente a O₂ 100% con respecto a la variable parálisis cerebral (PC) a 1-2 años de edad.^{39, 40} Calidad baja

En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, no se han detectado diferencias significativas entre la utilización de aire ambiente frente a O₂ 100% con respecto a la variable combinada «muerte o alteración del neurodesarrollo» a 1-2 años de edad.^{39, 40} Calidad baja

Recomendaciones

Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere no comenzar administrando O ₂ 100%.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere comenzar la reanimación con aire ambiente o concentraciones intermedias de oxígeno, e ir modificando la concentración de O ₂ según la respuesta clínica y la saturación del paciente.

2.2. ¿Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas de gestación que desarrollan EHI se relaciona siempre con mortalidad o morbilidad neurológica?

El actual consenso internacional para la reanimación cardiopulmonar neonatal, ILCOR 2010, considera que los RN con una puntuación de Apgar de 0 a 1, a los 5 y 10 minutos de vida, muy probablemente fallecerán o presentarán secuelas neurológicas graves.⁴¹ Por ello recomienda considerar suspender las medidas de reanimación a los 10 minutos postparto, cuando la puntuación de Apgar a los 10 minutos sigue siendo 0, mientras que refiere insuficientes datos para establecer recomendaciones en pacientes con Apgar de 1 a los 10 minutos.⁴¹

Sin embargo, la mayor parte de los pacientes en base a los cuales se ha establecido este consenso no han recibido tratamiento con hipotermia,^{42, 43} la cual podría mejorar el pronóstico de este grupo de RN. Además, se han ido haciendo fácilmente disponibles herramientas diagnósticas (RM cerebral, marcadores bioquímicos en fluidos biológicos) que permiten evaluar con mayor precisión la gravedad y extensión del daño cerebral en el periodo neonatal, comparado con la puntuación de Apgar a los 10 minutos. Finalmente, la gravedad del

estado clínico de estos RN (dependientes de soporte respiratorio en los primeros días de vida) podría permitir diferir la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico desde los 10 minutos de vida (Apgar a los 10 minutos) a las primeras horas o días de vida, con los objetivos de aumentar la predicción y dar tiempo a conocer la opinión de los padres (muy raramente disponible durante la reanimación inicial en sala de partos), en el caso de que existiera la posibilidad de supervivencia libre de secuelas moderadas/graves en este subgrupo de RN.

Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN no se relaciona siempre con el fallecimiento del paciente, pero se asocia a un elevado riesgo de mortalidad, semejante al de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 o 2. ^{42, 43}	Calidad moderada
El tratamiento con hipotermia disminuye el riesgo de fallecer asociado a la puntuación de Apgar a los 10 minutos. ^{42, 43}	Calidad baja
Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 no se relaciona siempre con muerte o afectación neurológica moderada/grave, pero se asocia a un elevado riesgo (R de 90,6%; IC 95% 73 a 100). ^{42, 43}	Calidad moderada
El tratamiento con hipotermia disminuye el riesgo de muerte o discapacidad moderada/grave asociado a una baja puntuación de Apgar a los 10 minutos (OR 0,44; IC 95% 0,23 a 0,83). ^{42, 43}	Calidad baja
Los RN con puntuación de Apgar de 0 tratados con hipotermia parecen tener un riesgo semejante de muerte o discapacidad moderada/grave al de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 o 2. ^{42, 43}	Calidad baja

Recomendaciones

Débil	Dado que la puntuación de Apgar 0 a los 10 minutos no se relaciona siempre con muerte o discapacidad neurológica moderada/grave, se sugiere no utilizar este dato de forma aislada para tomar la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico interrumpiendo las medidas de reanimación a los 10 minutos de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que presentan una puntuación de Apgar de 0 a los 10 minutos de vida, se sugiere considerar una demora en la decisión sobre la limitación del esfuerzo terapéutico. Diferir esta decisión desde los 10 minutos de vida (Apgar 10) a hacerlo en las primeras horas de vida (72 horas) podría permitir disponer de los resultados de pruebas diagnósticas con mayor valor pronóstico y conocer las preferencias de los padres.

2.3. ¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los RN con EHI perinatal durante las primeras 72 horas de vida (hipertermia, hipo/hipercarbia, hipo/hiperglucemia) se asocian con una mayor morbimortalidad neurológica?

Las variaciones en la temperatura, la glucemia y los niveles de CO₂ se han relacionado con la modulación del daño cerebral neonatal.

La temperatura cerebral durante y después de un evento hipóxico-isquémico producido en experimentación animal puede modificar la gravedad del daño resultante, de forma que pequeñas reducciones atenúan los procesos lesivos implicados en el daño cerebral (depleción energética, excitotoxicidad, producción de óxido nítrico y apoptosis), mientras que pequeños incrementos en la temperatura cerebral pueden aumentar la gravedad del daño.⁴⁴

La circulación sanguínea cerebral es extremadamente sensible a los cambios en los niveles de CO₂, de forma que la hipocapnia resulta en vasoconstricción. Estudios de experimentación animal han mostrado que la hipocapnia altera el metabolismo energético neuronal y aumenta las proteínas inductoras de apoptosis en el córtex; además, niveles tanto disminuidos como elevados se han asociado a mayor incidencia de patología cerebral en otras patologías, como la hemorragia intraventricular en RN prematuros.⁴⁵⁻⁴⁷

La glucosa es el sustrato energético primario para el cerebro en desarrollo, y estudios en modelos experimentales han demostrado un papel crítico de la hipoglucemia en la patogenia del daño cerebral. La asfixia perinatal es una causa importante de hipoglucemia, debido al metabolismo anaerobio de la glucosa. Además, la presencia concomitante de hipoxemia e isquemia podría aumentar la vulnerabilidad del cerebro neonatal a la hipoglucemia.⁴⁸⁻⁵¹ Por otro lado, la hiperglucemia también se ha asociado a evolución adversa en algunos grupos de pacientes, incluyendo RN prematuros y niños con accidentes isquémicos cerebrales; este efecto se ha relacionado con un posible incremento de la apoptosis neuronal tras la reperfusión con niveles elevados de sustrato (glucosa) en células deplecionadas de ATP.

Por consiguiente, la alteración de la temperatura cerebral, la glucemia o los niveles de CO₂ podrían incrementar el riesgo de mortalidad o daño cerebral en RN con EHI perinatal.

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, el aumento de temperatura (<i>hipertermia</i>) se asocia con mayor riesgo de muerte neonatal o de discapacidad neurológica moderada/grave, así como de muerte o discapacidad moderada grave analizadas de manera individual. ⁴⁴	Calidad moderada
--	------------------

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, la <i>hipocarbia severa</i> (PCO ₂ <20 mm Hg) y la exposición acumulada a <i>hipocarbia moderada</i> (PCO ₂ <35 mm Hg) en las primeras 12 horas de vida se asocian con mayor riesgo de discapacidad neurológica grave/moderada. ⁴⁵⁻⁴⁷	Calidad baja
--	--------------

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia el escaso número de pacientes estudiados no permite obtener conclusiones sobre la asociación entre <i>hipercarbia</i> y riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada. ^{46, 47}	Calidad muy baja
--	------------------

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, la *hipoglucemia* (glucemia < 46.8 mg/dL) en las primeras 6 horas de vida se asocia con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.^{48, 49} Calidad baja

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, el escaso número de pacientes estudiados no permite obtener conclusiones sobre la asociación entre *hiperglucemia* y riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.⁴⁹ Calidad muy baja

Recomendaciones

Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipertermia en las primeras 72 horas de vida.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipocarbica grave (pCO ₂ <20mm Hg) en las primeras 24 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se sugiere evitar la hipercarbica en las primeras 24 horas de vida.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipoglucemia en las primeras 72 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se sugiere evitar la hiperglucemia en las primeras 72 horas de vida.

3. Tratamiento

Preguntas para responder:

- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, la hipotermia terapéutica, en comparación con la normotermia, reduce el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?
- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal, la gravedad clínica de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia?
- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, la gravedad clínica de la EHI perinatal durante las primeras 6 horas de vida se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?
- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, la hipotermia terapéutica ha cambiado la capacidad de la gradación clínica de la encefalopatía para predecir el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?
- ¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras horas de vida del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, disminuyan la morbilidad neurológica?
- ¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos, como el topiramato, la eritropoyetina (EPO), el alopurinol o el xenon, reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses en el RN con EHI moderada o grave frente al tratamiento sólo con hipotermia de estos pacientes?
- ¿El tratamiento de las crisis eléctricas en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tratados y no tratados con hipotermia terapéutica influye en el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?
- ¿La sedación con derivados opioides en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

3.1. ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, la hipotermia terapéutica, en comparación con la normotermia, reduce el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

La EHI perinatal en su forma moderada se asocia a una mortalidad de alrededor del 10%, y un 30-45% de los pacientes supervivientes presentan secuelas neurológicas a largo plazo.⁷ La mortalidad de la EHI grave es de aproximadamente el 50%, y más del 90% de los casos que sobreviven lo hacen con discapacidades neurológicas.^{7, 52-54} Hasta hace relativamente

poco tiempo, los únicos tratamientos disponibles para el RN con EHI eran los cuidados de soporte general y el tratamiento de las convulsiones. En los últimos años, ha habido una intensa investigación en estrategias neuroprotectoras para el RN con EHI, destinadas específicamente a bloquear los mecanismos moleculares de daño cerebral y, con ello, reducir la morbilidad neurológica a largo plazo. Hasta la fecha, la hipotermia terapéutica ha sido la intervención neuroprotectora que se ha generalizado y que tiene una mayor aplicabilidad clínica.⁵³

En RN con edad gestacional igual o superior a 35 semanas y EHI perinatal moderada o grave, la hipotermia moderada sostenida (iniciada en las primeras 6 horas de vida, mantenida durante 72 horas y seguida de un recalentamiento lento, a razón de $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ a la hora), en comparación con la normotermia, reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad mayor y parálisis cerebral a los 18-24 meses, aumentando la supervivencia con función neurológica normal a esta edad.⁵⁵

Calidad
alta

El efecto protector tiene lugar con las dos formas de aplicación de la hipotermia: la corporal total y la selectiva de la cabeza.⁵⁵

La reducción de la mortalidad asociada a la hipotermia terapéutica se mantiene en el seguimiento de los pacientes a más largo plazo (6-7 años de edad), sin que se observe un incremento en el riesgo de déficit en el neurodesarrollo entre los niños supervivientes tratados con hipotermia en comparación con los manejados en normotermia.^{56, 57}

Calidad
moderada

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.
Débil	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 6-8 años.
✓	Se recomienda que los niños con EHI moderada o grave sean atendidos en hospitales con unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos de nivel III con disponibilidad de hipotermia controlada y con capacidad de responder a la complejidad asistencial de estos pacientes, así como disponibilidad de las pruebas diagnóstico-pronósticas contrastadas para establecer la gravedad del daño cerebral.

3.2. ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal, la gravedad clínica de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia?

La gravedad de la encefalopatía (moderada o grave) prehipotermia puede condicionar el efecto neuroprotector de la hipotermia, y así su eficacia terapéutica puede diferir según la gravedad de la encefalopatía.

Muerte o discapacidad grave

La hipotermia terapéutica reduce el riesgo de muerte o discapacidad mayor a los 18-24 meses, tanto en RN con EHI moderada como en aquellos con EHI grave.^{55, 58} Calidad alta

Los estimadores globales del efecto protector de la hipotermia son ligeramente superiores en el grupo de pacientes con EHI moderada que en aquellos con EHI grave.^{55, 58}

En los estudios de seguimiento a más largo plazo (6-8 años), no se ha analizado sin el efecto protector de la hipotermia, en cuanto al desenlace combinado muerte / discapacidad grave difiere entre los pacientes con EHI moderada versus grave.^{56, 57}

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, muerte o parálisis cerebral

No existen estudios en los que se haya analizado de forma específica la diferencia en el efecto de la hipotermia en cuanto a estos desenlaces entre pacientes con EHI moderada y pacientes con EHI grave.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.
--------	--

3.3. ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, la gravedad clínica de la EHI perinatal durante las primeras 6 horas de vida se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

La presente pregunta está dirigida principalmente a dilucidar si la gradación clínica de la EHI neonatal permite la identificación de los RN con un riesgo aumentado de desenlace desfavorable y, por lo tanto, candidatos a neuroprotección mediante hipotermia.

La población a la que se refiere la pregunta involucra a los pacientes de la era pre-hipotermia o a los grupos control de los ECA de hipotermia, en los que la ausencia de un tratamiento neuroprotector permite conocer la evolución de la enfermedad de acuerdo a su historia natural.

Muerte o discapacidad grave

En RN a término o casi término con EHI, el grado de encefalopatía durante las primeras 6 horas de vida, evaluado mediante esquemas basados en el sistema de Sarnat, se correlaciona con el riesgo de muerte o discapacidad grave. No es esperable un desenlace desfavorable en los neonatos con encefalopatía leve; en pacientes con encefalopatía grave, el riesgo de evolución adversa es muy alto; por último, los niños con encefalopatía moderada presentan desenlaces más variables.^{55, 59}

Calidad moderada

La categorización clínica de la encefalopatía como moderada o grave en dicho marco temporal identifica de forma adecuada a aquellos pacientes con riesgo de desenlace desfavorable y, por tanto, candidatos a neuroprotección.^{55, 59}

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

No existen estudios relevantes en los que se haya analizado de forma independiente la correlación entre la gravedad clínica de la encefalopatía y el riesgo de cada uno de estos desenlaces.

Recomendaciones

Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se recomienda la aplicación durante las primeras 6 horas de vida de sistemas de gradación clínica basados en la escala de Sarnat para clasificar la gravedad de la encefalopatía y la identificación de los candidatos a hipotermia terapéutica (pacientes con encefalopatía moderada o grave).
--------	---

3.4. ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, la hipotermia terapéutica ha cambiado la capacidad de la gradación clínica de la encefalopatía para predecir el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

En los RN a término o casi a término con EHI, la gravedad clínica de la encefalopatía se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo. La hipotermia se ha mostrado efectiva en estos pacientes, y actualmente constituye el tratamiento estándar de la EHI perinatal en nuestro medio. Los objetivos de esta pregunta fueron comparar el valor pronóstico de la gradación clínica de la EHI perinatal en las primeras 6 horas de vida entre los pacientes manejados en normotermia y los tratados con hipotermia, así como investigar el valor predictivo del curso clínico de la encefalopatía a lo largo del ingreso neonatal, tanto en los pacientes manejados en normotermia como en los enfriados.

Muerte o discapacidad grave

En RN a término o casi término con EHI, el grado de encefalopatía sigue siendo predictivo en la era de la hipotermia terapéutica.^{55, 114, 115} Calidad moderada

La recuperación del estado neurológico parece acelerarse en los pacientes enfriados, aunque la hipotermia no modifica el grado de encefalopatía a las 72 horas de vida.

- El grado de encefalopatía a las 72 horas muestra una elevada capacidad predictiva de muerte o discapacidad a largo plazo, tanto en pacientes manejados en normotermia como en pacientes tratados con hipotermia.
- La persistencia de encefalopatía grave a las 72 horas de vida asocia generalmente un pronóstico desfavorable.
- En pacientes sometidos a hipotermia, la presencia de EHI moderada al ingreso que persiste a las 72 horas se asocia a un pronóstico más favorable que en pacientes manejados en normotermia.^{55, 106, 115}

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

No existen estudios que hayan evaluado la correlación entre el curso clínico de la EHI neonatal, con y sin hipotermia, y cada uno de estos desenlaces a largo plazo.

Recomendaciones

Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, tratados o no con hipotermia, se recomienda la utilización de la gradación clínica de la encefalopatía a las 72 horas como herramienta predictiva del riesgo de muerte o discapacidad grave.
--------	--

3.5. ¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras horas de vida del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, disminuyan morbimortalidad neurológica?

La EHI perinatal está asociada con elevadas tasas de muerte y discapacidad. Sin embargo, como hemos visto, la reducción de la extensión del daño cerebral producida tras el tratamiento con hipotermia dista de ser óptima. Ciertos fármacos administrados al RN con EHI en el «periodo ventana» de daño podrían aumentar la neuroprotección, bien extendiendo esta «ventana», bien actuando sinérgicamente con la hipotermia (siguiente pregunta de esta guía). Gran parte de la investigación actual en neuroprotección en EHI está enfocada en estudios preclínicos y ensayos clínicos con algunas drogas, con la esperanza de que la combinación de distintas terapias pueda reducir el número de niños que es necesario actualmente tratar con hipotermia para mejorar los resultados. Es importante, además, realizar estudios de farmacocinética y de seguridad con estos fármacos, dado que cualquier sustancia administrada en el periodo neonatal puede ser tóxica en el cerebro inmaduro.

La administración de ALO en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada-grave no disminuye la tasa de muerte aislada o la combinada muerte o discapacidad grave, si bien pudiera existir una reducción de ambos desenlaces en el grupo de RN con EHI moderada.⁶²⁻⁶⁹

Calidad baja

La administración de altas dosis de EPO (2.500 U/kg) en el RN con EHI leve-moderada en las primeras 6 horas de vida reduce la incidencia de convulsiones neonatales y mejora el neurodesarrollo a corto plazo.⁶⁷

Calidad baja

La administración de EPO en las primeras 48 horas de vida no reduce la mortalidad aislada en el RN con EHI moderada-grave, aunque sí la combinación de muerte o discapacidad grave a largo plazo, independientemente de la dosis utilizada (300 U/kg frente a 500 U/kg).⁶⁸

Calidad moderada

La administración de FB en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada-grave no reduce la muerte o discapacidad a corto plazo, aunque podría reducir el número de convulsiones neonatales.⁶¹

Calidad baja

Recomendaciones

✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave, se sugiere no usar alopurinol en las primeras 6 horas de vida para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.
Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave, se sugiere no usar fenobarbital en las primeras 6 horas de vida para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.

3.6. ¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos, como el topiramato, la eritropoyetina (EPO), el alopurinol o el xenon, reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses en el RN con EHI moderada o grave frente al tratamiento sólo con hipotermia de estos pacientes?

La combinación de distintas terapias con el tratamiento con hipotermia puede mejorar los resultados obtenidos en niños con EHI perinatal. A la hora de valorar la posible toxicidad de estos fármacos, debemos considerar que la hipotermia puede modificar la excreción de numerosos fármacos y sus metabolitos. Sólo hemos encontrado dos estudios que contestan a la cuestión planteada; uno para el topiramato⁷⁰ y otro para EPO.⁷¹

No existen diferencias entre los efectos adversos de los niños con EHI tratados con hipotermia y TP o EPO frente a los no tratados con estos fármacos. ^{69, 70}	Calidad muy baja
No hay diferencias en los hallazgos en las pruebas de imagen de niños tratados con hipotermia y TP frente a los tratados sólo con hipotermia. ^{69, 70}	Calidad baja

Recomendaciones

✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, se sugiere en el momento actual no usar ningún tratamiento farmacológico de forma coadyuvante con el tratamiento con hipotermia, para reducir la muerte o la discapacidad.
---	---

3.7. ¿El tratamiento de las crisis eléctricas en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tratados y no tratados con hipotermia terapéutica influye en el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

Las convulsiones electrográficas son frecuentes en neonatos con EHI y su tratamiento es controvertido. Existe la posibilidad de que dichas crisis subclínicas (convulsiones sin correlato electroclínico) conlleven un peor desenlace en términos de muerte o discapacidad moderada-grave o epilepsia durante el desarrollo.

En RN con EHI no tratados con hipotermia , la administración de anticonvulsivantes no afecta a la mortalidad o a la discapacidad moderada grave. ^{116, 117, 118}	Calidad baja
--	--------------

En RN con EHI **no tratados con hipotermia**, el tratamiento de las crisis eléctricas disminuye su duración y se desconoce si esto podría relacionarse con menor daño a largo plazo.¹¹⁹

Calidad
baja

Recomendaciones

Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI no tratados con hipotermia terapéutica, ante la presencia de crisis eléctricas, se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI significativa tratados con hipotermia terapéutica, se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes, si existen crisis eléctricas mantenidas.

3.8. ¿La sedación con derivados opioides en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

La inducción y el mantenimiento del neonato con EHI en hipotermia pueden producir estrés o discomfort, lo que implica que es un imperativo ético aliviarlo. De aquí que la mayoría de directrices internacionales recomiendan la sedoanalgesia en estos recién nacidos.^{27,75} Se ha evidenciado en modelos animales, que el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la hipotermia, y que estos fármacos parecen tener propiedades neuro-protectoras, pero no se ha evidenciado en recién nacidos.

Para responder a esta pregunta se seleccionaron dos artículos: el primero es un ECA²⁹ que responde a la pregunta seleccionada de forma indirecta; y el segundo artículo⁷⁶ es un estudio no aleatorizado, retrospectivo, de baja calidad, donde no se aplica la hipotermia como tratamiento terapéutico.

La sedación con opioides en RN con asfixia *no tratados con hipotermia* disminuye el riesgo de muerte o discapacidad grave.⁷⁵

Calidad
baja

La sedación con derivados opioides en RN con asfixia *tratados con hipotermia* disminuye el riesgo de muerte, discapacidad grave o la combinación de ambas, así como la gravedad del daño apreciado mediante RM cerebral.²⁹

Calidad
muy baja

Recomendaciones

✓	Se sugiere la sedación rutinaria con derivados opioides, tipo morfina o fentanilo, en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI tratados con hipotermia, para disminuir el estrés y el malestar asociado al enfriamiento corporal, así como posiblemente aumentar el efecto neuroprotector de la hipotermia.
---	--

4. Estudios pronósticos

Preguntas para responder:

- ¿En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?
- ¿En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, cuál es el valor pronóstico de la resonancia magnética cerebral?
- ¿Cuál es el valor pronóstico de los biomarcadores en sangre, orina, o LCR para predecir muerte o problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave tratado o no con hipotermia?

Cualquier RN con EHI debería tener acceso durante el periodo neonatal a aquellas pruebas diagnósticas con capacidad contrastada para establecer de la forma más certera posible el pronóstico. Por tanto, es preciso conocer que estudios diagnósticos/pronósticos poseen una adecuada capacidad pronóstica y en cuanto contribuyen a mejorar el pronóstico sobre la simple graduación clínica de la gravedad del daño hipóxico-isquémico.

4.1. ¿En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

Una de las herramientas diagnósticas principales en los niños con EHI es el electroencefalograma integrado por amplitud o aEEG. Su facilidad de aplicación e interpretación a pie de cuna del paciente por parte del personal de la unidad neonatal le ha convertido en monitorización indispensable en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, el patrón oro de la monitorización de la actividad cerebral sigue siendo hoy⁶¹ el electroencefalograma convencional. Tiene diversas limitaciones en la práctica cotidiana, principalmente la dificultad de contar con un neurofisiólogo 24 horas al día, para interpretar los registros a pie de cuna del paciente. Por ello, nos hemos centrado en analizar el valor pronóstico del aEEG en pacientes con EHI tratados o no con hipotermia, ya que consideramos que es la herramienta pronóstica inicial actualmente empleada en la mayoría de unidades neonatales de nuestro entorno europeo.

La utilidad pronóstica de esta herramienta en la EHI perinatal había sido ratificada en un MA previo que analizó el valor pronóstico del aEEG en pacientes no tratados con hipotermia.¹⁷ En él se incluyeron 8 estudios, publicados entre 1996 y 2005, con un total de 529 pacientes con EHI evaluados.⁶²⁻⁶⁹ El aEEG fue registrado en el primer día de vida, aunque a diferentes horas de vida entre los estudios. Sin embargo, este metanálisis tenía marcadas limitaciones, lo que condicionaba que su calidad fuese muy baja, y además, no respondía a la cuestión acerca del valor predictivo del aEEG a diferentes horas de vida. La

no diferenciación del valor pronóstico del aEEG en diferentes momentos de vida del RN limitaba su aplicabilidad clínica, al ser esta información importante en la valoración del paciente. Existía también una marcada heterogeneidad entre el momento de registro del aEEG y el seguimiento. Además, no se analizaron desenlaces claves en esta GPC, como: epilepsia, muerte en los primeros dos años, parálisis cerebral, parálisis cerebral grave y la variable combinada muerte o parálisis cerebral.

Dada la gran heterogeneidad existente en este MA, las limitaciones metodológicas y la no diferenciación en diferentes horas de vida, el grupo elaborador de esta GPC decidió analizar por separado cada uno de los estudios incluidos, además de incorporar aquellos trabajos posteriores a su publicación.⁸⁸⁻¹⁰³ Con esto se realizó un nuevo MA que se empleó para dar respuesta a los desenlaces establecidos para esta GPC, diferenciando en pacientes tratados y no tratados con hipotermia. En cada uno de los artículos evaluados se consideraron los siguientes registros como aEEG alterado: brote-supresión o trazados marcadamente deprimidos como continuo de bajo voltaje o el trazado plano.

Muerte o discapacidad moderada/grave (MA propio)^{27, 123-135}

El EEGa predice muerte o discapacidad desde las 6 horas de vida en niños no tratados con hipotermia. La capacidad predictiva existe en los niños tratados con hipotermia, pero es mucho menor.	Calidad alta
--	--------------

La hipotermia altera la capacidad predictiva del EEGa, de manera que, ante un EEGa alterado, hasta las 48 horas de vida no se obtienen probabilidades postprueba positiva similares entre pacientes tratados y no tratados con hipotermia.	Calidad alta
--	--------------

La probabilidad postprueba máxima se alcanza a las 24 horas de vida en los niños sin hipotermia y a las 48 horas en niños con hipotermia.

Para predecir muerte o discapacidad, la rentabilidad diagnóstica del EEGa es máxima a las 24 horas de vida en niños no tratados con hipotermia. Esta capacidad predictiva se mantiene similar a las 36 y 48 horas de vida. En niños tratados con hipotermia, la rentabilidad diagnóstica del EEGa es máxima a las 48 horas de vida en niños tratados con hipotermia, y se mantiene similar a las 72 horas de vida.

Muerte (MA propio)^{61, 63-69, 120-124}

El EEGa predice muerte desde las 6 horas de vida en pacientes no tratados con hipotermia.	Calidad baja
---	--------------

El EEGa predice muerte desde las 6 horas de vida en pacientes tratados con hipotermia.	Calidad muy baja
--	------------------

Para predecir muerte, el mejor momento para interpretar los resultados del EEGa es a las 24 horas de vida en niños no tratados con hipotermia (aunque se mantiene bastante similar a las 36 y 48 horas de vida, disminuyendo algo a las 72 horas de vida) y a las 36 horas de vida en niños tratados con hipotermia (se mantiene bastante similar a las 48 y 72 horas de vida). Esto es similar a lo que ocurre con el desenlace combinado de muerte o discapacidad.	Calidad alta
--	--------------

Para predecir ausencia de muerte el momento de máxima rentabilidad diagnóstica es a las 24 horas de vida en pacientes no tratados con hipotermia, y a las 36 en pacientes tratados.

Parálisis cerebral (MA propio)^{61, 63-69, 120-124}

El EEGa es predictivo de parálisis cerebral en las primeras 6 horas de vida en pacientes tratados y no tratados con hipotermia. Calidad muy baja

La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba se alcanza a las 48 horas de vida en los niños tratados con hipotermia. No existen datos de este apartado por separado de estudios sin hipotermia para las 48 y las 72 horas, por lo que no sabemos si existe o no diferencia en este aspecto. Calidad muy baja

En pacientes sin hipotermia, la capacidad predictiva de PC no parece relacionarse con las horas de vida (de hecho es máxima a las 6 horas). Esto se puede deber a la existencia de un solo estudio con datos de este desenlace por separado.

Discapacidad moderada/grave (MA propio)^{61, 63-69, 120-124}

La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba positiva se alcanza a las 36 horas de vida en los niños tratados y no tratados con hipotermia. La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba negativa se alcanza a las 36 horas de vida en los niños no tratados con hipotermia, pero a las 6 horas de niños tratados con hipotermia (un solo estudio, y no queda clara la razón). Calidad muy baja

Recomendaciones

Débil	Se sugiere el empleo del EEGa como herramienta pronóstica en el RN con EHI en las primeras 6 horas de vida. La OR diagnóstica es de 30,69 (IC 95% 10,09 a 93,31) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y de 12,74 (IC 95% 3,24 a 50,16) en niños tratados con hipotermia.
Fuerte	Se recomienda el empleo del EEGa como herramienta pronóstica de muerte o discapacidad grave en el RN con EHI a partir de las 6 horas de vida. Este valor pronóstico en horas de vida está retrasado en RN tratados con hipotermia frente a los no tratados con esta terapia: el máximo valor se obtuvo a las 24 horas en niños no tratados con hipotermia (probabilidad postprueba para muerte/discapacidad de 97,5%, IC 95% 93,3 a 99,1%) y a las 48 horas en niños tratados con hipotermia (probabilidades postprueba de 96,9%, IC 95% 81,7 a 99,6%).

4.2. ¿En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, cuál es el valor pronóstico de la resonancia magnética cerebral?

La ecografía cerebral es la primera prueba de neuroimagen que se realiza a cualquier RN con EHI, por su disponibilidad a pie de cuna/incubadora y su accesibilidad. En el RN con EHI, permite descartar otras patologías, así como orientar en qué momento se ha producido el daño hipóxico-isquémico y monitorizar en el tiempo las lesiones. La resonancia magnética

(RM), a diferencia de la ecografía cerebral, ofrece una mejor visualización de las lesiones, determinando su localización, extensión y gravedad de forma más exacta y permite la detección de mielina. Por eso esta técnica de imagen constituye el patrón oro para el estudio de la lesión cerebral en el RN con EHI. Para responder a la pregunta planteada, analizamos el valor pronóstico de la RM cerebral en pacientes con EHI tratados o no con hipotermia, ya que ésta es la herramienta pronóstica actualmente empleada en la mayoría de neonatos con EHI. Aunque en la última década se han desarrollado numerosas modalidades de RM (estudios volumétricos, tractografía, etc.), tras analizar críticamente la literatura disponible decidimos centrarnos en el valor pronóstico de las secuencias convencionales de RM: aquellas que son empleadas en la práctica clínica de nuestro entorno; secuencias convencionales T1 y T2, la secuencia potenciada en difusión y la espectroscopia de hidrógeno. Existen dos MA, pero estos están centrados en el valor del Coeficiente de Difusión Aparente (CDA), uno de los biomarcadores en RM cerebral utilizado en la encefalopatía neonatal.^{70, 71} Como ello no contestaba a nuestra cuestión, para analizar el valor pronóstico de las secuencias convencionales de la RM, el grupo elaborador de esta guía realizó un MA para dar respuesta a los desenlaces establecidos por el grupo.^{71, 73-76, 78-89, 91-94}

Muerte o discapacidad moderada/grave (MA propio)^{71, 73-76, 78-89, 91-94}

La RM cerebral convencional (secuencias T1/T2) PRECOZ, realizada en la primera semana de vida, muestra un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave en RN no tratados con hipotermia.	Calidad baja
---	-----------------

La RM cerebral convencional (secuencias T1/T2) TARDÍA, realizada entre los 8 y 30 días de vida, predice muerte o discapacidad en RN no tratados con hipotermia.	Calidad moderada
---	---------------------

La hipotermia terapéutica no parece disminuir globalmente el valor predictivo de muerte o discapacidad de la RM realizada en el primer mes de vida. Analizando por separado el valor predictivo de la RM precoz y el de la tardía, la hipotermia tampoco parece disminuirla; sin embargo, hay aún muy pocos estudios en hipotermia el número de pacientes incluidos aún es escaso, lo que condiciona que los IC sean amplios.	Calidad muy baja
---	---------------------

Muerte

La RM precoz, así como la tardía, son capaces de predecir la muerte en pacientes no tratados con hipotermia.	Calidad muy baja
--	---------------------

Discapacidad grave

La RM precoz y la tardía son capaces de predecir la discapacidad grave a los 12-24 meses en pacientes no tratados con hipotermia. No hay estudios en hipotermia que permitan analizar este desenlace.	Calidad muy baja
---	---------------------

La ausencia de la normal mielinización del brazo posterior de la cápsula interna en la RM realizada en el primer mes de vida es predictivo de discapacidad grave a los 18-24 meses. Esto es así tanto en los pacientes normotérmicos como en los tratados con hipotermia.	Calidad baja
---	-----------------

Fuerte	Se recomienda realizar el estudio de RM cerebral durante el primer mes de vida como herramienta pronóstica en RN con EHI moderada o grave tratados o no con hipotermia terapéutica (OR diagnóstica de 29,5; IC 95% 12,12 a 72,25 y OR diagnóstica de 29,80; IC 95% 17,09 a 51,95%, respectivamente).
Fuerte	En el RN con EHI tratado o no con hipotermia terapéutica se recomienda realizar una RM cerebral entre los 8-30 días para establecer el pronóstico de muerte o discapacidad grave.
Débil	En aquellos pacientes en los que se planteen dudas pronósticas o sean necesarias pruebas para orientar decisiones médicas como la adecuación del esfuerzo terapéutico, se sugiere realizar una RM cerebral precoz en la primera semana de vida. La OR diagnóstica es de 31,05 (IC 95% 10,69 a 90,84) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y 48,34% (IC 95%, 1,85 a 1246,90) en niños tratados con hipotermia.

4.3. ¿Cuál es el valor pronóstico de los biomarcadores en sangre, orina o LCR para predecir muerte o problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave tratado o no con hipotermia?

En los RN con EHI perinatal, la predicción de muerte o discapacidad grave se basa tradicionalmente en la gravedad clínica de la EHI, en evaluaciones neurofisiológicas y en los estudios de imagen cerebral. Las dos primeras aproximaciones pueden ser afectadas por la medicación y las intervenciones terapéuticas, tales como la medicación antiepiléptica, sedantes y, cuando se utilizan, paralizantes musculares. Por otra parte, los estudios de RM no son habitualmente realizados hasta después de la primera semana, por lo que pueden no ser disponibles a la hora de tomar decisiones en la reorientación del cuidado terapéutico hacia la compasividad. De aquí que determinados biomarcadores de daño, generalmente proteínas más o menos específicas del sistema nervioso, se hayan examinado y utilizado como una estrategia adicional para evaluar la gravedad del daño y dar información certera sobre el pronóstico. Los principales biomarcadores de daño utilizados han sido la enolasa neuronal específica (ENE), la proteína S100B (S100B), la proteína fibrilar ácida de la glía (PFAG), activin A, y el cociente lactato-creatinina.^{20, 103}

Por otra parte, la incorporación de la hipotermia terapéutica (como una intervención neuroprotectora específica para aminorar el daño cerebral) puede implicar una mayor supervivencia neuronal, así como una preservación de la barrera hematoencefálica; esto puede dar lugar a valores más bajos de ENE y S100B en fluidos corporales en los RN tratados con hipotermia. Sin embargo, la hipotermia, al reducir el metabolismo corporal, puede tener efecto en las proteasas que degradan estas proteínas, lo que podría dar lugar a una vida media más prolongada de estas proteínas (ENE y S100B) en fluidos biológicos. Se desconoce el efecto de la hipotermia terapéutica sobre las concentraciones de ENE y S100B y si esta terapia ha cambiado la capacidad predictiva de estos biomarcadores. Tras la revisión crítica de la literatura disponible, sólo fue posible realizar un metanálisis para el valor de las concentraciones de ENE en LCR.

En RN con EHI no tratados con hipotermia, la concentración de la ENE en LCR entre las 12 y las 72 horas de vida muestra un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave al año de vida; siendo su OR diagnóstica de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68) y la probabilidad postprueba positiva de 90,0% (84,4% a 93,7) y la probabilidad postprueba negativa de 17,5% (7,8% a 35,0%) (MA propio).	Calidad moderada
En RN con EHI no tratados con hipotermia, tanto la concentración de ENE como la de S100 b en suero tiene un limitado valor predictivo de muerte, o del combinado muerte o discapacidad grave. ¹⁰⁴⁻¹¹⁰	Calidad baja
En RN con EHI tratados con hipotermia, la concentración sérica de ENE o S100 b en suero en las primeras 6 horas parece tener un valor predictivo moderado respecto a la posibilidad de morir o de presentar discapacidad grave o daño grave en RM. ¹⁰⁴⁻¹¹⁰	
La concentración de S100 b en LCR entre las 6 y las 89 horas puede predecir muerte durante la primera semana de vida. ^{111, 112}	Calidad muy baja
La concentración de PFAG en LCR entre las 6 y las 89 horas en RN no tratados con hipotermia parece tener un escaso valor predictivo de discapacidad al año de vida, pero pudiera predecir muerte durante el periodo neonatal. ¹¹³	
El cociente lactato-creatinina en orina entre las 6 y las 24 horas de vida tiene un valor muy limitado para predecir muerte o discapacidad grave al año de vida. ^{107, 108}	Calidad moderada

Recomendaciones

Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, estables y sin coagulopatía refractaria, se debe considerar la determinación de ENE en LCR en las primeras 72 horas de vida, particularmente si se precisa información adicional para establecer el pronóstico o tomar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico.
--------	---

5. Seguimiento

Preguntas para responder:

- ¿Los datos actuales de predicción de daño neurológico en base tanto a datos clínicos y/o al patrón de afectación en la RMN permiten establecer programas diferenciales y eficientes de seguimiento neuroevolutivo?

5.1 ¿Los datos actuales de predicción de daño neurológico en base tanto a datos clínicos y/o al patrón de afectación en la RMN permiten establecer programas diferenciales y eficientes de seguimiento neuroevolutivo?

Aunque se conocen relativamente bien las consecuencias sobre el desarrollo de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal, al menos durante los primeros 2-3 años de vida, hasta el momento no se ha llevado a cabo ningún estudio que haya evaluado el impacto de diferentes programas de seguimiento en la salud de los niños que tuvieron EHI en el periodo neonatal. Es por ello que esta pregunta no puede ser respondida como el resto de las cuestiones desarrolladas en esta GPC, aplicando la metodología GRADE. Los profesionales que hemos elaborado esta guía somos conscientes de la ausencia de investigación en esta área y de las limitaciones existentes a la hora de establecer recomendaciones en cuanto al seguimiento, pero también creemos que los cuidados tras el alta hospitalaria deben formar parte de la atención integral al RN con EHI y a su familia.

Para ello presentamos a continuación una serie de recomendaciones elaboradas con el consenso del grupo elaborador de esta GPC, englobando los diferentes aspectos que consideramos importantes en el seguimiento de estos pacientes.

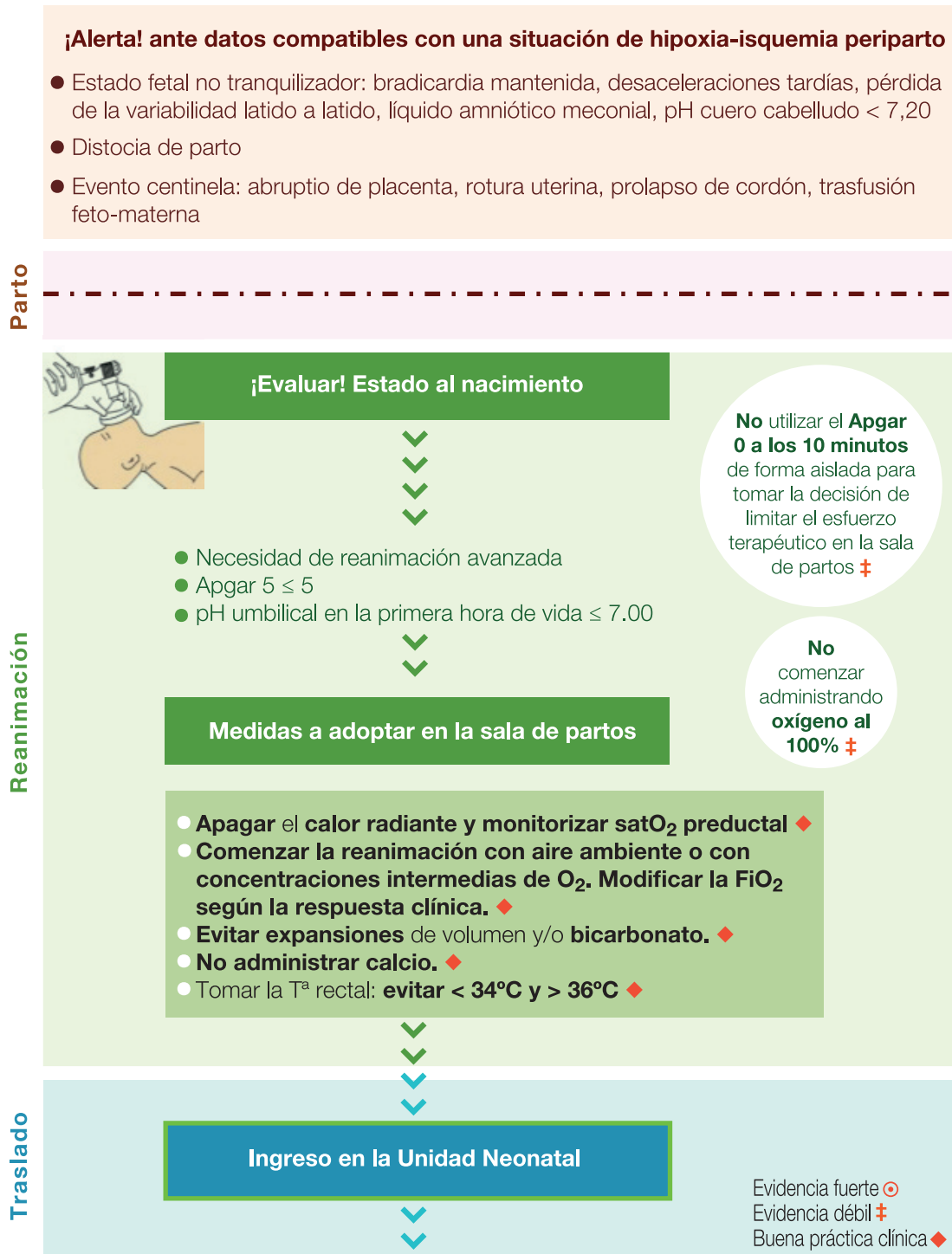
Recomendaciones

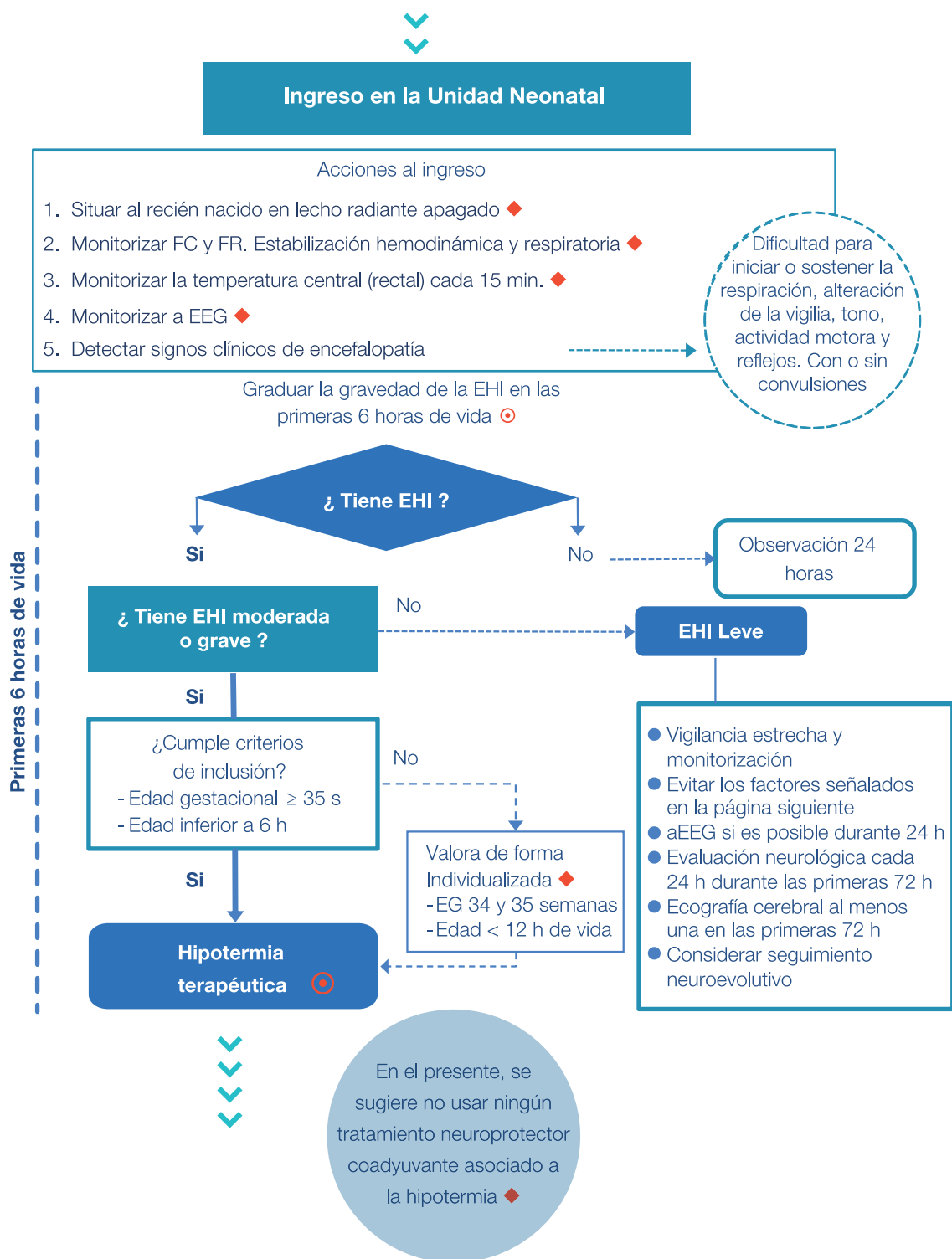
✓	La planificación y la duración del seguimiento en el RN con EHI perinatal debería hacerse de forma individualizada, atendiendo tanto a factores de riesgo biológico (gravedad de la encefalopatía, tipo de lesión cerebral) como a factores familiares y sociales.
✓	Los niños con EHI moderada o grave deben ser atendidos en un centro hospitalario con acceso al tratamiento con hipotermia y a las diferentes pruebas pronósticas señaladas en esta GPC.
✓	La programación de las evaluaciones debería hacerse teniendo en cuenta la edad de aparición de cada una de las complicaciones y el riesgo específico que tiene cada niño de presentarlas.

✓	Dada la diversidad y complejidad de los problemas que se presentan tras el alta hospitalaria, la atención a estos niños precisa un abordaje multidisciplinar.
✓	Los niños con elevado riesgo de fallecimiento tras el alta hospitalaria precisan, así como sus familias, una atención especial dirigida a anticipar las complicaciones que conducen al fallecimiento, optimizar los cuidados al final de la vida y atender las necesidades familiares en relación al duelo.

6. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

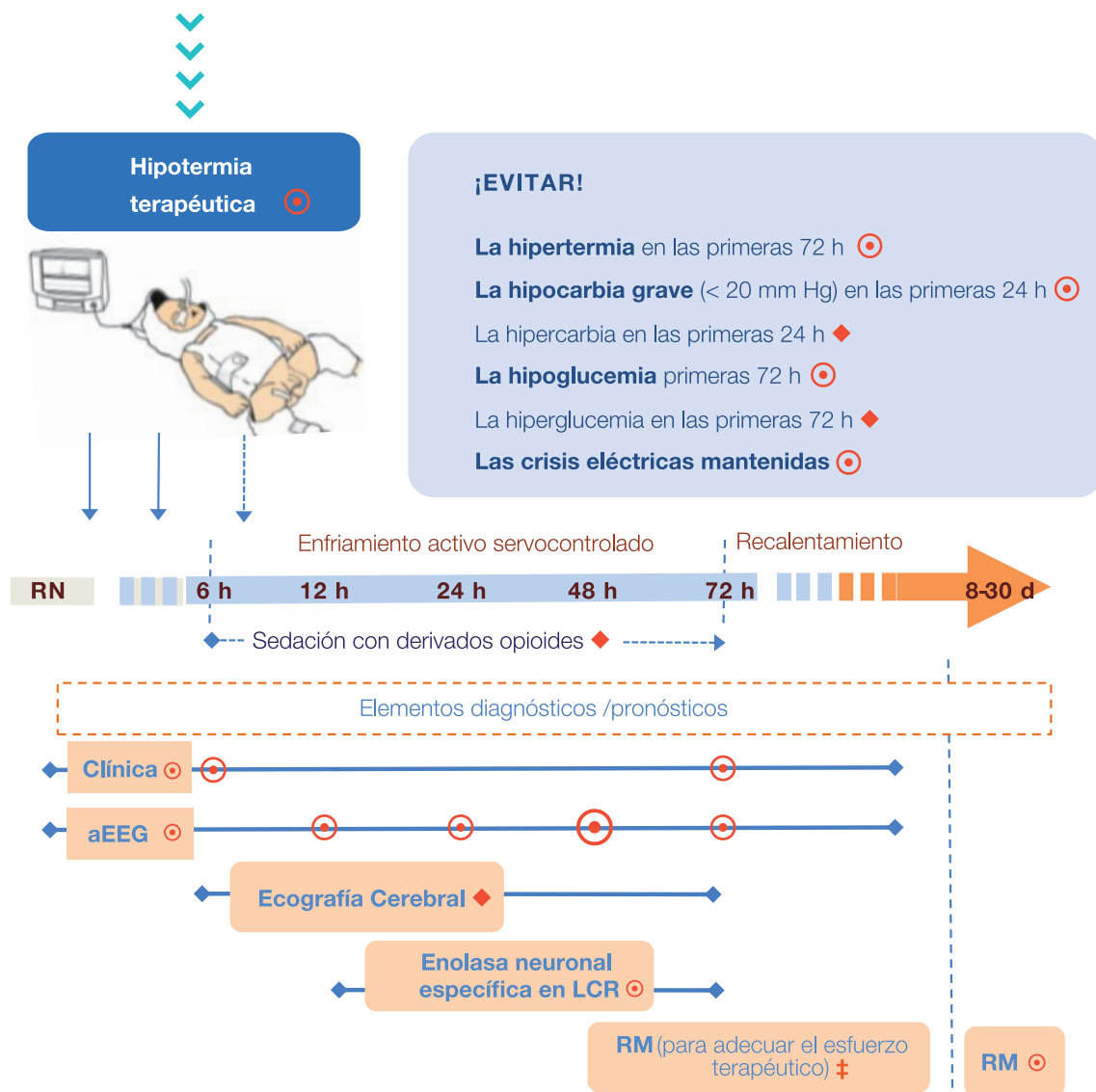
ALGORITMO DE MANEJO DEL RECIÉN NACIDO EN RIESGO DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA PERINATAL





Los niños con EHI moderada o grave deben ser atendidos en un centro hospitalario con acceso al tratamiento con hipotermia y a las diferentes pruebas diagnósticas pronósticas señaladas en esta GPC ◆

Evidencia fuerte ⊕
 Evidencia débil ‡
 Buena práctica clínica ◆



SEGUIMIENTO

La planificación y la duración del seguimiento debería ser individualizada, atendiendo a la gravedad de la EHI y tipo de lesión cerebral, además de a factores familiares y sociales. (Buena práctica clínica)

Dada la diversidad y complejidad de los problemas que se presentan, el profesional que atiende a los RN con EHI en las consultas de seguimiento debe conocer estos problemas para permitir un abordaje multidisciplinar. (Buena práctica clínica)

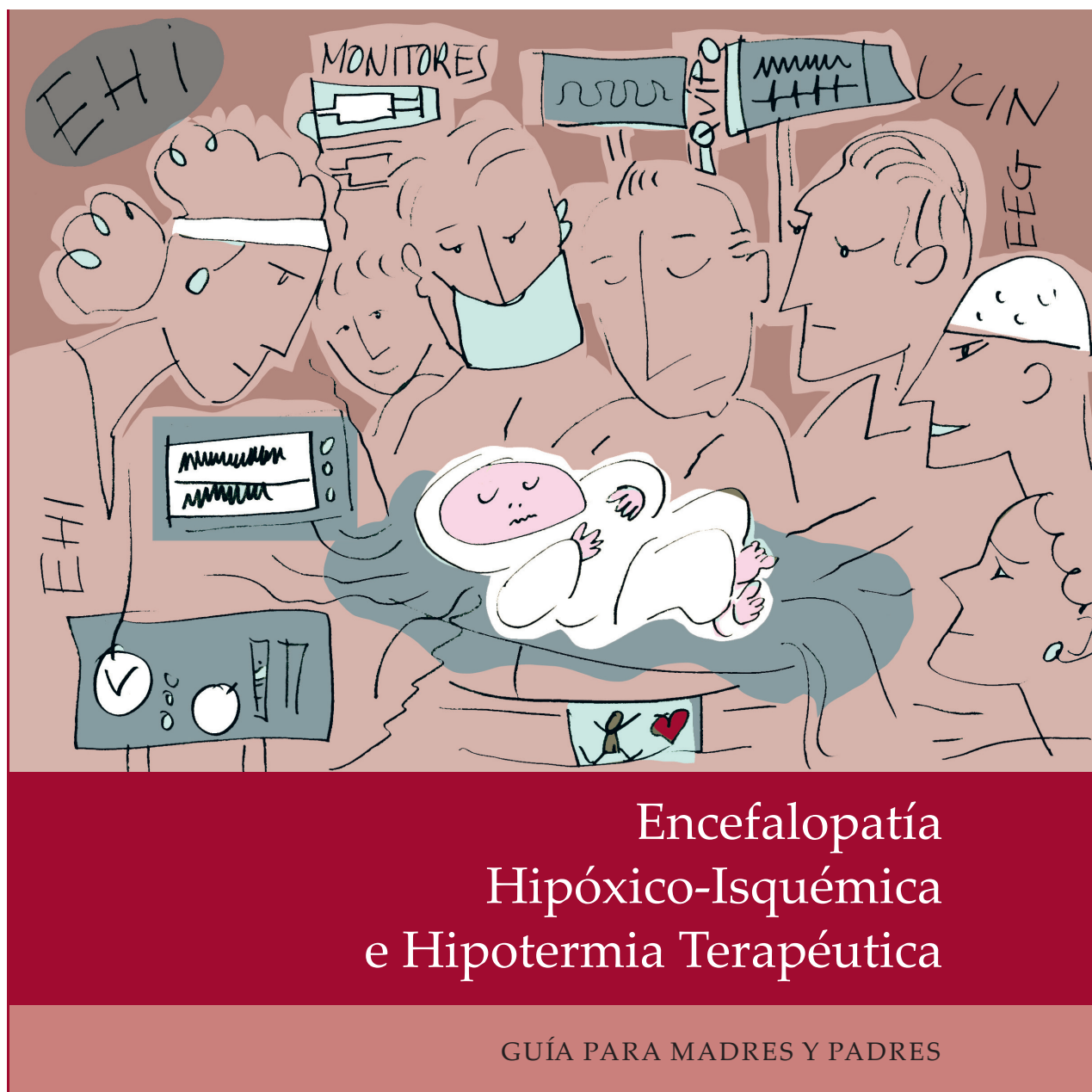
La programación de las evaluaciones debería hacerse teniendo en cuenta la edad de aparición de cada una de las complicaciones y el riesgo específico que tiene cada niño de presentarlas. (Buena práctica clínica)

Los niños con elevado riesgo de fallecimiento tras el alta hospitalaria precisan, así como sus familias, una atención especial dirigida a anticipar las complicaciones que conducen al fallecimiento, optimizar los cuidados al final de la vida y atender las necesidades familiares en relación al duelo. (Buena práctica clínica)

Evidencia fuerte (evidencia fuerte)
Evidencia débil (evidencia débil)
Buena práctica clínica (Buena práctica clínica)

Anexos

Anexo 1. Guía para madres y padres



Esta información para madres y padres forma parte de la “Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido”. Existe también una versión en formato electrónico en la página web de GuíaSalud (<http://www.guiasalud.es>) y de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) (<http://aquas.gencat.cat>). En estas páginas web puede consultarse, además, la versión completa y resumida de la GPC.

“Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III (organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad) y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad”.

Edición: 2014

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 680-14-139-1

Depósito legal: B 11148-2015

Ilustraciones: © Xavier Krauel Vidal (cedidas gratuitamente para esta Guía)

Diseño gráfico y maquetación: Sara Pareja





“Echas de menos las informaciones, yo quería saber más”

“Te dicen que está en hipotermia y no sabes realmente qué es”

“Lo que más me gustaba era la alegría que había allí dentro”

*“Es un trato muy humano, realmente era como estar
en familia y eso también ayuda”*

PRÓLOGO E INTRODUCCIÓN

ABECÉ DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

- ¿Qué es la encefalopatía hipóxico-isquémica?
- ¿Cómo se manifiesta la EHI?
- ¿Cuáles pueden ser las causas que originan la EHI?
- ¿Quiénes forman el equipo que cuida al recién nacido?
- ¿Qué sucede durante las primeras horas y días?
- ¿Qué informaciones recibimos durante los primeros días?

TRATAMIENTO Y CUIDADOS

- ¿Qué es la hipotermia terapéutica?
- ¿Cuándo se puede necesitar hipotermia terapéutica?
- ¿Cómo se logra disminuir la temperatura al recién nacido?
- ¿Qué otro equipamiento necesita el recién nacido para el tratamiento de hipotermia?
- ¿Siente dolor el bebé cuando está en hipotermia?
- ¿Dónde puede llevarse a cabo la hipotermia?
- ¿Cómo se traslada de forma urgente al bebé?

DESENLACE Y AYUDA

¿Qué secuelas puede conllevar la encefalopatía hipóxico-isquémica?
¿Qué ocurre cuando el tratamiento de hipotermia no puede ayudar al bebé?
¿Qué puede ayudar a los padres a afrontar los momentos difíciles?

de la A a la Z

Adecuación del esfuerzo terapéutico; Alimentación enteral;
Alimentación oral; Alimentación parenteral; Analgésicos;
Antibióticos; Anticonvulsivantes; Atención temprana; Catéter/vía;
Catéter umbilical; Consentimiento informado; Constantes vitales;
Convulsiones; Ecografía cerebral; Ecografía doppler;
Electroencefalograma integrado por amplitud; Encefalopatía
hipóxico-isquémica; Equipo de enfriamiento; Equipo de profesionales
que cuida; Escala para evaluar la encefalopatía hipotonía;
Incubadora de transporte; Inotrópicos; Líquido cefalorraquídeo;
Metabolismo cerebral; Monitorización cardiorrespiratoria;
Nido; Parálisis cerebral; Punción lumbar; Recalentamiento;
Resonancia magnética; Respirador; Saturímetro; Sedantes;
Sonda nasogástrica/orogástrica; Sonda vesical; Toma de decisiones;
Tono muscular; Tratamiento de hipotermia; Tratamiento
desproporcionado; Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)





PRÓLOGO E INTRODUCCIÓN

Prólogo

Esta Guía para madres y padres de recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) tiene como objetivo dar respuesta a las necesidades de información y soporte que tienen las familias durante el ingreso hospitalario de su hijo. Acercarles al entorno, a los profesionales y a los cuidados que está recibiendo su hijo puede ayudarles a comprender mejor lo que sucede durante los primeros días de ingreso. Esta Guía es el resultado del trabajo en equipo de un grupo de profesionales de distintas disciplinas y de las vivencias de madres y padres de recién nacidos con EHI.

Nuestro deseo es que pueda ayudarles en estos momentos difíciles.

Alfredo García-Alix

Coordinador clínico.

En representación del Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido

Introducción para los padres

La encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHI) es una causa importante de morbilidad en el período neonatal y de discapacidad permanente, que afecta en España a uno de cada mil recién nacidos vivos. La hipotermia terapéutica es un tratamiento eficaz y seguro para disminuir la mortalidad y la discapacidad de los recién nacidos con EHI moderada/grave y es en la actualidad el tratamiento estándar.

Vuestro hijo recién nacido tiene una EHI y se encuentra en la unidad de cuidados intensivos neonatales para recibir tratamiento con hipotermia terapéutica. Es una situación inesperada, difícil y todo sucede muy rápido: el ingreso urgente del bebé, la gravedad de la situación, los procedimientos invasivos, las decisiones, la incertidumbre por el pronóstico y lo que va a suceder...

Con esta Guía queremos allanaros el camino facilitándoos información desde la voz de padres que han vivido esta misma situación y han enfrentado momentos, preguntas y dudas similares a las vuestras.

La Guía está escrita de forma sencilla y está estructurada en cuatro apartados diferenciados por colores.

Las páginas con tonalidad verde ayudan a saber qué le ha ocurrido a mi bebé; las de tonalidad granate facilitan comprender lo que le está ayudando y las de color naranja permiten entender mejor el presente y el futuro próximo; en las páginas finales con tonalidad azul, se encuentran las palabras que puedo tener dificultades para entender.

Para finalizar, queremos expresar nuestro profundo agradecimiento a las familias que, desinteresadamente, compartieron con nosotros la experiencia del ingreso hospitalario de sus hijos y, sin las cuales, esta Guía no se hubiera podido llevar a cabo.

Nuestra gratitud, también, al Dr. Xavier Krauel por su sensibilidad artística para captar la complejidad y el universo emocional de las familias y plasmarlo en los dibujos que ilustran esta Guía. A Carlos Alaez, por su cuidadoso trabajo fotográfico que facilitó a los padres hablar de situaciones no siempre sencillas. Y a Sara Pareja y su hija Berta por su profesionalidad y compromiso para diseñar y maquetar la mejor de las guías posibles.

Verónica Violant y Nuria Herranz







ABECÉ DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

¿Qué es la encefalopatía hipóxico-isquémica?

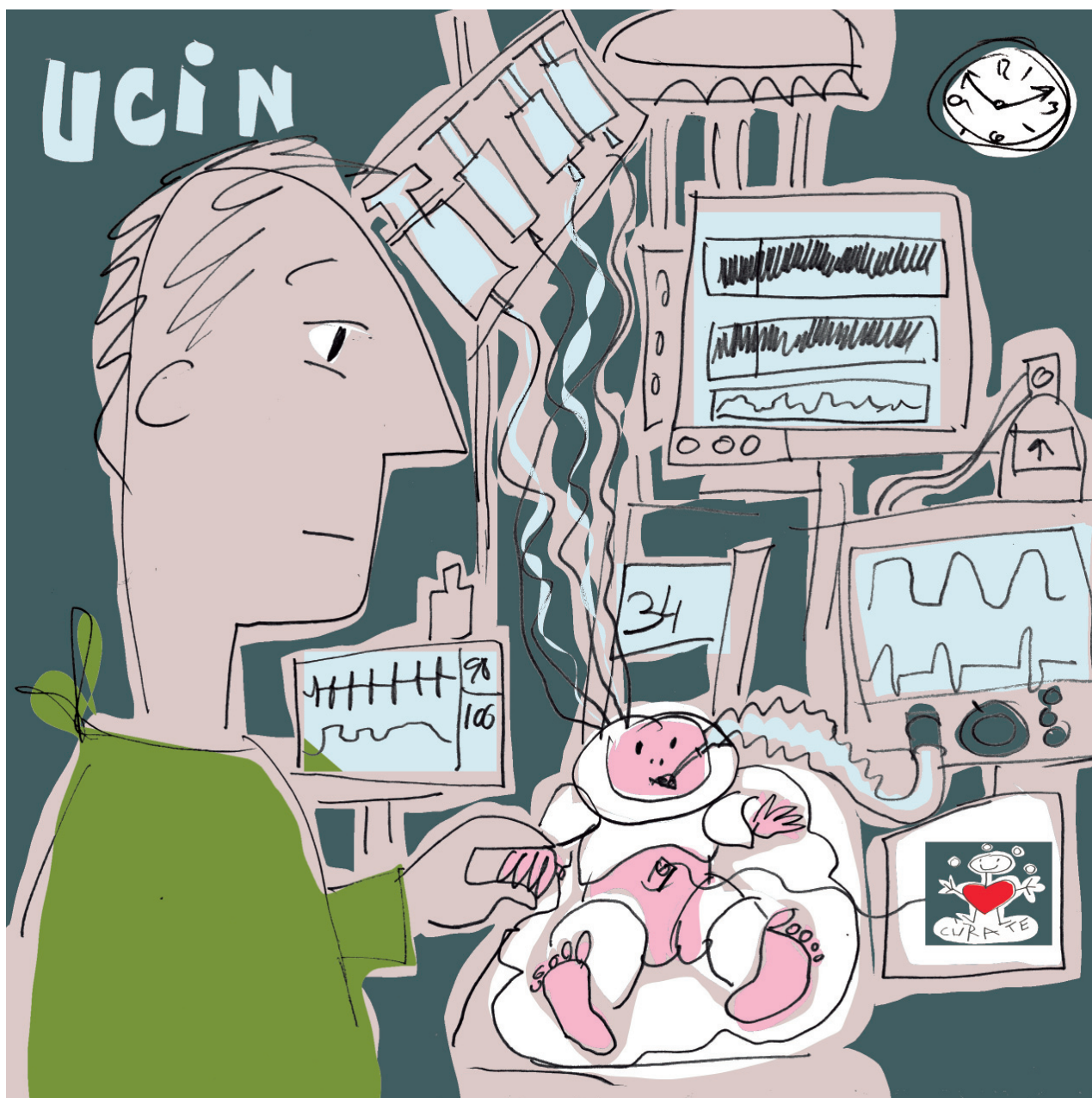
La *encefalopatía hipóxico-isquémica* (EHI) es el estado clínico que resulta de la falta de oxígeno y sangre en el cerebro inmediatamente antes o durante el nacimiento. Dependiendo de la intensidad de esta carencia, puede, además, provocar daño en otros órganos internos como el corazón, riñones, hígado e intestinos.

¿Cómo se manifiesta la EHI?

La EHI se manifiesta por una serie de alteraciones observables en el recién nacido, como son: la menor capacidad para despertar y mantenerse despierto, la alteración del *tono muscular* y la postura, el bajo nivel de respuesta a estímulos y, con frecuencia, la aparición de *convulsiones*. En base a estos signos se gradúa como leve, moderada o grave.

¿Cuáles pueden ser las causas que originan la EHI?

Todas aquellas situaciones que provoquen interrupción del aporte de sangre y oxígeno al feto. Esto puede ocurrir debido a diversas causas: un paso anómalo de la sangre entre la madre y el feto, un desprendimiento de la placenta, una compresión importante del cordón umbilical o, incluso, una rotura del útero. Pero con frecuencia, no se llega a conocer con certeza la causa de éste déficit.





¿Quiénes forman el equipo que cuida al recién nacido?

El bebé y la familia reciben atención de diferentes profesionales al mismo tiempo (neonatólogos, enfermeras, auxiliares de enfermería, neurólogo, psicólogo y especialistas de atención temprana). Estos forman *el equipo de profesionales que cuidan* al recién nacido y trabajan en colaboración continua entre ellos y con la familia. Esto permite lograr los mejores resultados de salud tanto para el recién nacido como para la familia.

¿Qué sucede durante las primeras horas y días?

En esas primeras horas suceden muchas cosas. Los padres serán informados de la situación clínica del bebé, de la necesidad de iniciar el *tratamiento de hipotermia* y, en ocasiones, deberán autorizar el traslado urgente del bebé a otro hospital.

Una vez iniciado el tratamiento, éste se mantiene durante las 72 horas siguientes. El recién nacido permanecerá en el mismo entorno y se le realizarán controles reglados y todos los cuidados necesarios para lograr su máxima estabilidad. La información obtenida de estos procedimientos ayuda a los profesionales a valorar la situación del recién nacido

“Como era mi marido el que más estaba informándose con los médicos, yo estaba en mi habitación porque como estaba delicada...”

“Con la información que nos dio, la verdad es que nos tranquilizó”

“Te dicen que está en hipotermia y no sabes realmente qué es”

“Echas de menos las informaciones, yo quería saber más”

“Lo que yo nunca tuve claro es qué enfermedad es ésta, o sea de qué dependió todo lo que pasó”



“aparte de las explicaciones, si no entendías algo siempre te lo explicaban otra vez; a veces con los nombres técnicos yo me pierdo”

“Pero aquí yo soy madre, yo soy padre”

“Yo quería saber cuál es el problema de mi hijo y qué hago con él exactamente, ¿no?”

y a adaptar este tratamiento a sus necesidades. Una vez completadas las 72 horas, la temperatura del recién nacido se aumentará lentamente (0,5°C por hora) hasta alcanzar la temperatura normal de 36,5-37°C. Este procedimiento (conocido como *recalentamiento*) tiene una duración estimada de al menos 6 horas.

Los primeros días son los momentos de mayor tensión y, en algún momento, si el padre o la madre están separados por encontrarse en hospitales diferentes, pueden sentirse solos. Si ocurre esto, compartir el proceso con otra persona de confianza y/o el equipo de profesionales, puede ayudar a sentir mayor seguridad.

¿Qué informaciones recibimos durante los primeros días?

En general hay tres momentos de información importantes:

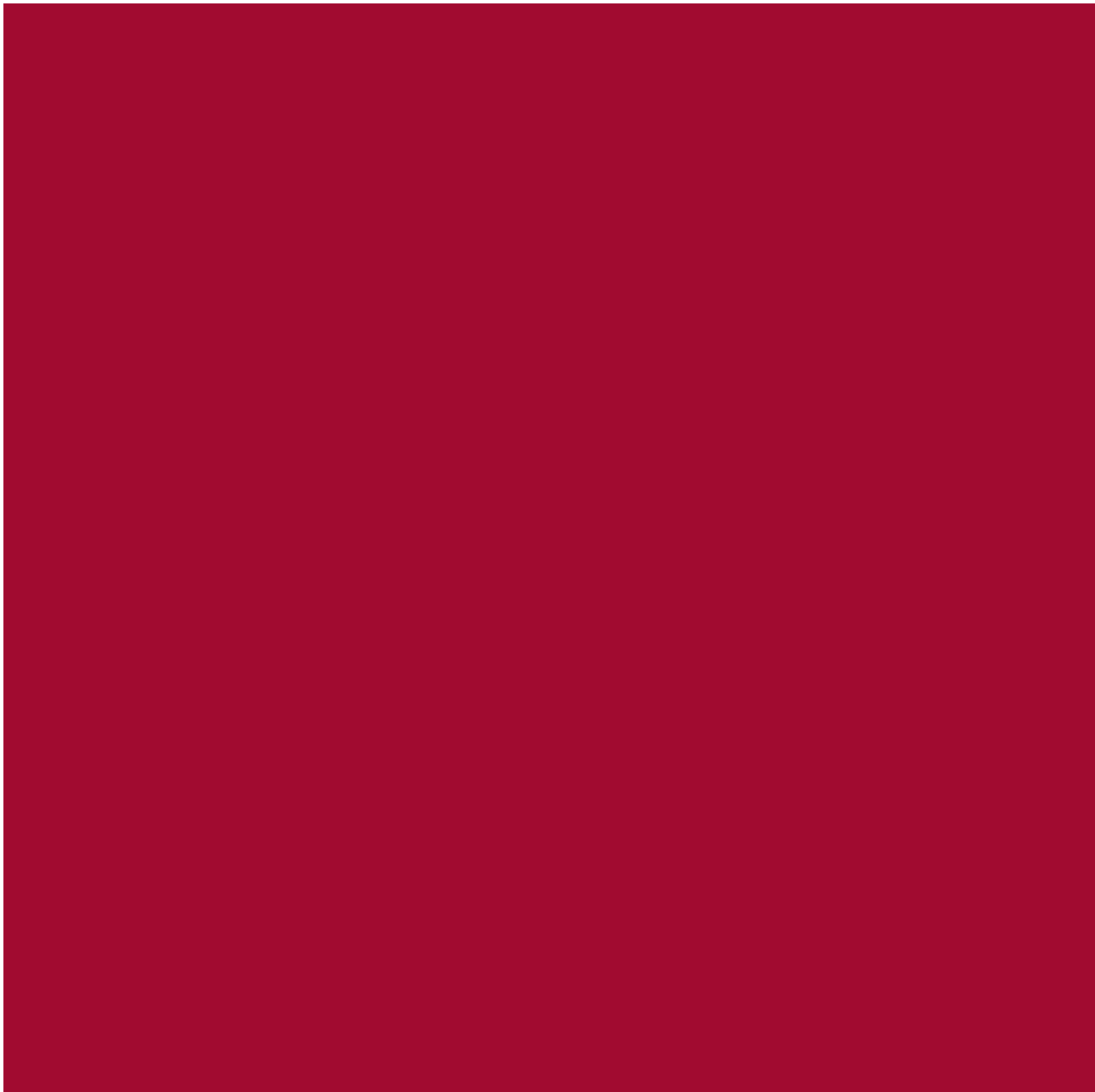
- Durante las primeras horas, se realiza la evaluación clínica del estado neurológico y de la actividad eléctrica del cerebro (*electroencefalograma integrado por amplitud, EEGa*). En base a esta evaluación se decide si se precisa *tratamiento de hipotermia*.
- En las siguientes 72 horas, la monitorización continua con el electroencefalograma integrado

por amplitud (*EEGa*) de la actividad electro cerebral, los estudios de imagen (*ecografía cerebral doppler*) y, en ocasiones, el *análisis del líquido cefalorraquídeo* obtenido mediante una *punción lumbar*, permiten dar información a los padres del nivel de gravedad del bebé.

- A partir de la semana de vida, habitualmente se realiza una prueba de imagen cerebral, llamada *resonancia magnética*, que permite tener mayor información respecto a si hay daño cerebral o no, la extensión y gravedad del mismo, si lo hubiese.

En estos primeros días los padres y la familia pueden estar desbordados y sentirse invadidos por diferentes sentimientos presentados simultáneamente, como si se estuviera subido en una montaña rusa emocional: ansiedad, miedo, ambivalencia, felicidad, confusión, incomprensión, incertidumbre, tranquilidad, ira, frustración, agradecimiento y desconfianza, entre otros.







TRATAMIENTO Y CUIDADOS

¿Qué es la hipotermia terapéutica?

Es un tratamiento que consiste en disminuir la temperatura corporal del recién nacido hasta los 33-34°C, con el objetivo de disminuir el *metabolismo cerebral*. Se ha demostrado que esta intervención terapéutica mejora las posibilidades de que el recién nacido no tenga lesiones y aumenta la probabilidad de que sobreviva sin discapacidad.

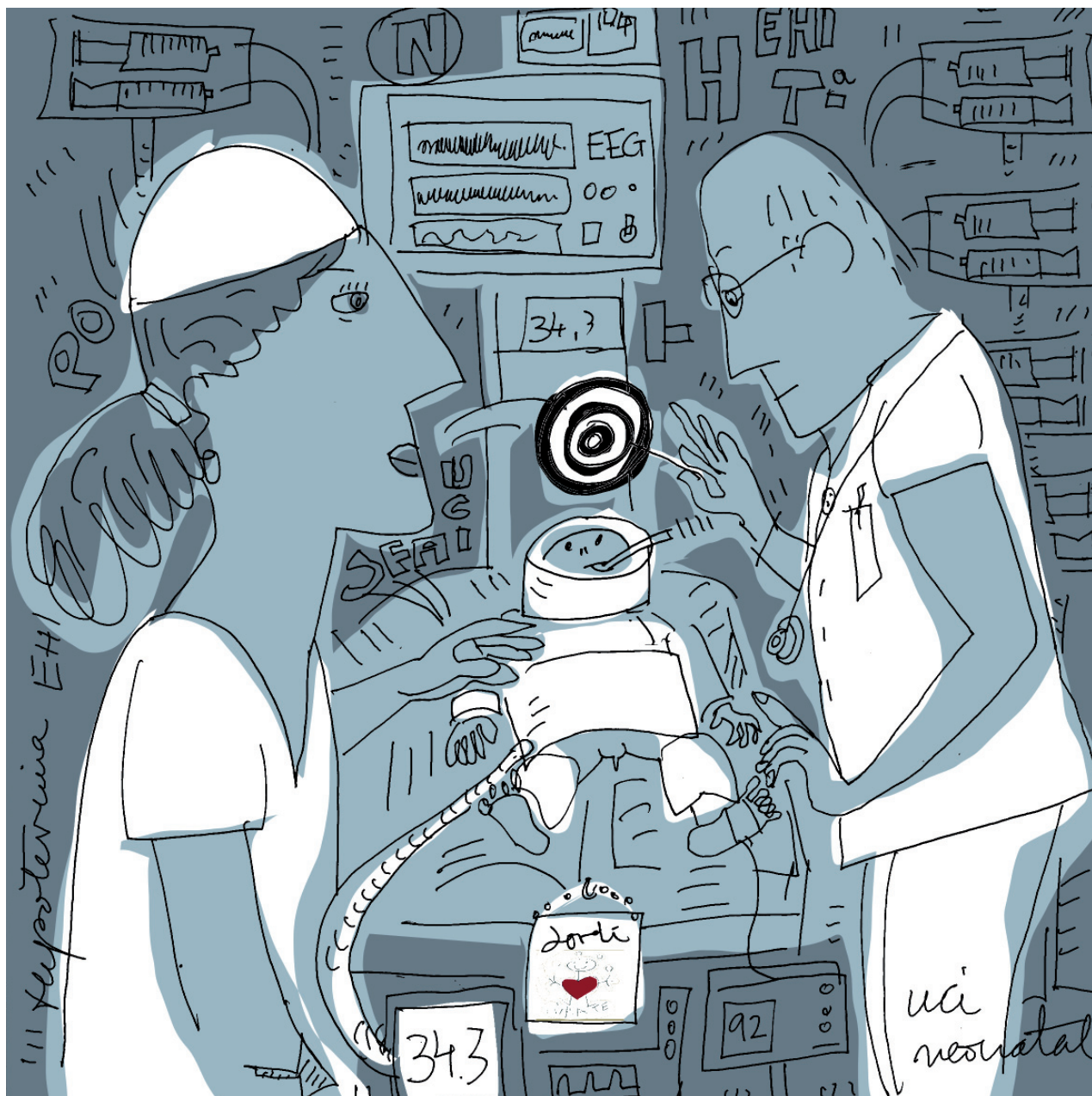
¿Cuándo se puede necesitar hipotermia terapéutica?

Poco después del nacimiento, en las primeras horas de vida, si el recién nacido presenta signos de *encefalopatía hipóxico-isquémica* el equipo médico iniciará el *tratamiento de hipotermia*. Esta decisión se toma en base al estado neurológico del bebé y la actividad eléctrica del cerebro.

¿Cómo se logra disminuir la temperatura al recién nacido?

Hay diversas formas de disminuir la temperatura del recién nacido, todas son efectivas y la aplicación de una u otra depende del equipo que tiene cada *unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)*. Todos los equipos funcionan mediante la circulación de un líquido frío alrededor del cuerpo o la cabeza. Los sistemas disponibles en los hospitales son:

- Un traje especial que envuelve el cuerpo del recién nacido
- Un colchón especial sobre el cual se acuesta al recién nacido
- Un casco especial puesto en su cabeza





¿Qué otro equipamiento necesita el recién nacido para el tratamiento de hipotermia?

Además del equipo de enfriamiento, el recién nacido necesita ser vigilado estrechamente durante el periodo de hipotermia en la *unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)*. Se encuentra rodeado de aparatos, cables y *catéteres/vías*. Algunos equipos dan información de las *constantes vitales (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial y saturación de oxígeno)* y otros facilitan al recién nacido la respiración, la hidratación, la nutrición y la eliminación de la orina.

Esta información es necesaria, ya que la falta de oxígeno o sangre puede no sólo afectar al cerebro, sino también a otros órganos. Por otro lado, con el fin de tener más información de la actividad eléctrica cerebral del bebé, durante las primeras 72 horas de vida se le colocan unas agujas diminutas debajo de la piel de la cabeza conectada a un monitor, llamado *electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)*.

El equipamiento que rodea al recién nacido es muy voluminoso y ocupa por ello una gran parte del espacio. Tanto es así, que a los padres les puede resultar difícil ver a su propio bebé de esta manera y generarles sentimientos tales como: impacto, ansiedad, incertidumbre, desapego, incompreensión, frustración, sufrimiento,

“Lo vi con todos los
electrodos en la cabeza,
por el cuerpecito,
todo sondado, pues,
un poco de impresión,
y me mareé un
poco, me subí a la
habitación, me relajé
y luego volví a bajar”

“A mí me dolía verla así,
pero bueno
¿qué vas a hacer?”

“Está sufriendo
y tú estás ahí (llanto)
y empiezas:
¿pero qué hago?”

“no agrada la imagen
que te esperabas de ver
a tu hija: tanto cable,
tanto... sobre todo
cantidad de aparatitos,
de lucecitas...”



“Cuando nace un bebé normal lo primero que haces es abrazarlo y este bebé está ahí con tubos, pinchazos, heridas, llagas y piensas...”

“Dormir allí, la mañana vengo aquí y los dos niños que estaban ahí en casa estaban con mi hermano, como estoy solo”

desagrado, miedo, desprotección, desconfianza y desautorización para cuidar. Compartir estos sentimientos con otras personas cercanas y/o con los profesionales que os atienden ayudará a poner nombre a vuestras sensaciones y pensamientos y a relativizarlos. Los profesionales son quienes mejor podrán aconsejaros y ayudaros a entender todo lo que rodea y necesita el bebé. “Animaos a preguntar, para clarificar vuestras dudas y aseguraos de haber entendido bien toda la información recibida”.

¿Siente dolor el bebé cuando está en hipotermia?

Durante el *tratamiento de hipotermia*, como padres, sentir que vuestro bebé puede estar experimentando dolor por el frío, el equipamiento, los procedimientos o cuidados que se le realizan, puede ser una fuente de estrés.

Si bien disminuir la temperatura corporal del bebé puede causar incomodidad, el bebé recibe una dosis mínima de *sedación* continua para favorecer su confort. También se coloca al recién nacido dentro de un “*nido*” para que su cuerpo se sienta protegido y seguro. El equipamiento no causa dolor y sirve para monitorizar la actividad eléctrica cerebral y las *constantes vitales*.

Los procedimientos y cuidados dolorosos o molestos se realizan siempre con la administración de pequeñas dosis de *analgésicos* y *sedantes* para prevenir y tratar el dolor y, favorecer el confort. Durante estos procedimientos, si así se desea y los profesionales lo consideran oportuno, se puede acompañar al bebé, participar en algún cuidado sencillo y contener su cuerpo (colocando una mano sobre su cabeza y la otra sobre sus piernas flexionadas) para proporcionarle seguridad.

¿Dónde puede llevarse a cabo la hipotermia?

Este tratamiento únicamente se lleva a cabo en las *UCIN*, capacitadas para proporcionar este tratamiento porque disponen tanto del equipo de enfriamiento y de *monitores de vigilancia*, como de profesionales formados en la atención integral al recién nacido con EHI.

Cuando un hospital no dispone de este programa se traslada al recién nacido, de forma urgente a un centro capacitado para iniciar el tratamiento lo antes posible.

¿Cómo se traslada de forma urgente al bebé?

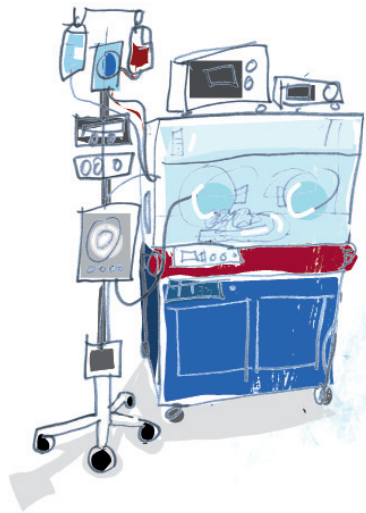
El traslado urgente asegura poder empezar el tratamiento de hipotermia en las primeras horas de vida. El traslado se realiza de forma controlada por un equipo profesional especializado en el transporte de bebés recién nacidos. Ellos inician la hipotermia pasiva, que consiste en lograr que el recién nacido alcance una temperatura de 33-34°C mediante la retirada de fuentes de calor externas.

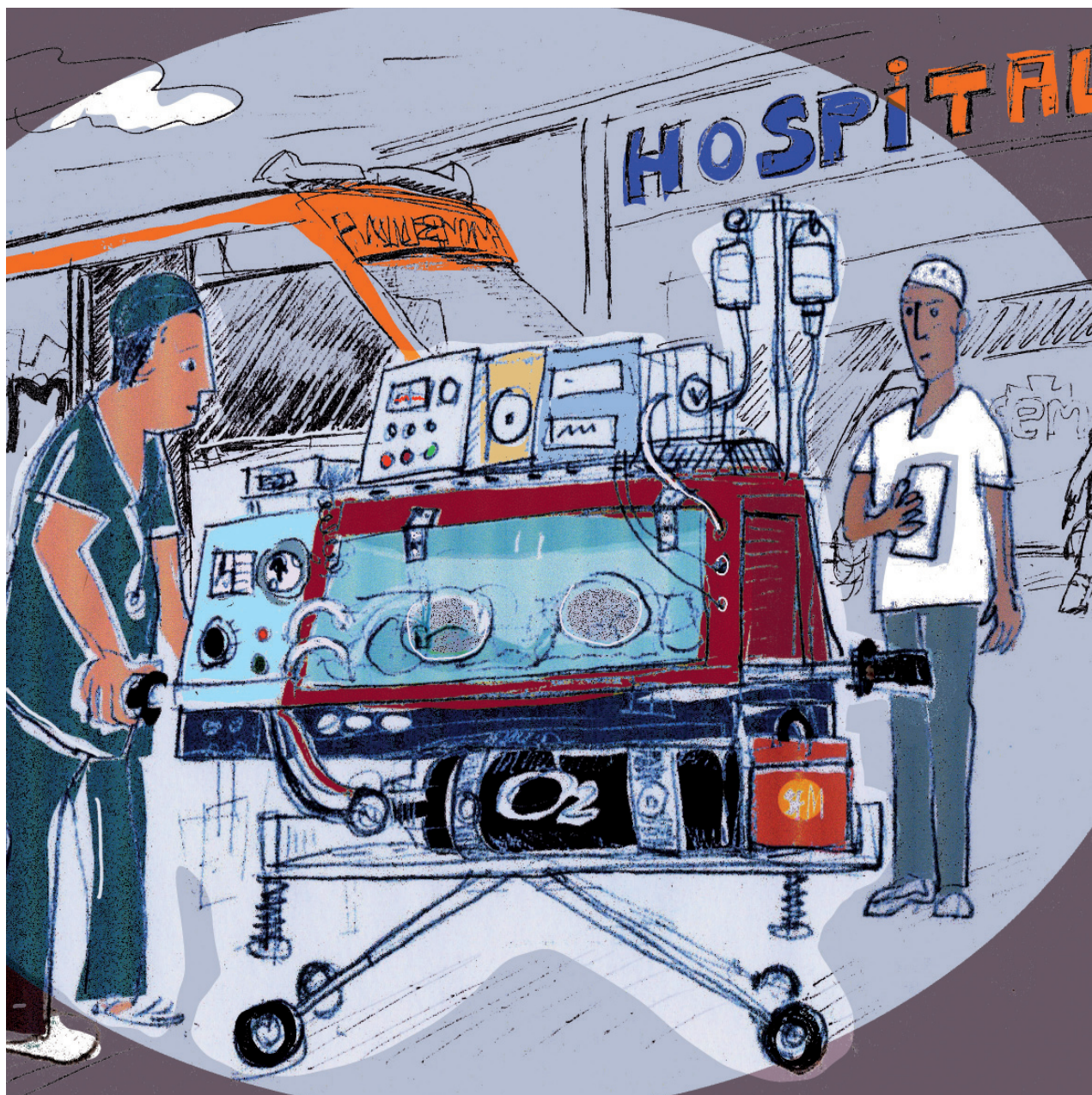
En general, el bebé es trasladado en ambulancia o helicóptero sin acompañamiento de sus padres. Este hecho ocasiona una separación temporal del bebé, particularmente si la madre se queda ingresada en el hospital donde ha tenido lugar el nacimiento. Esta situación puede provocar en los padres un sentimiento de aturdimiento. Exteriorizar los propios pensamientos y hablar de ello con alguien de confianza ayuda a clarificar las ideas y serenar los sentimientos.

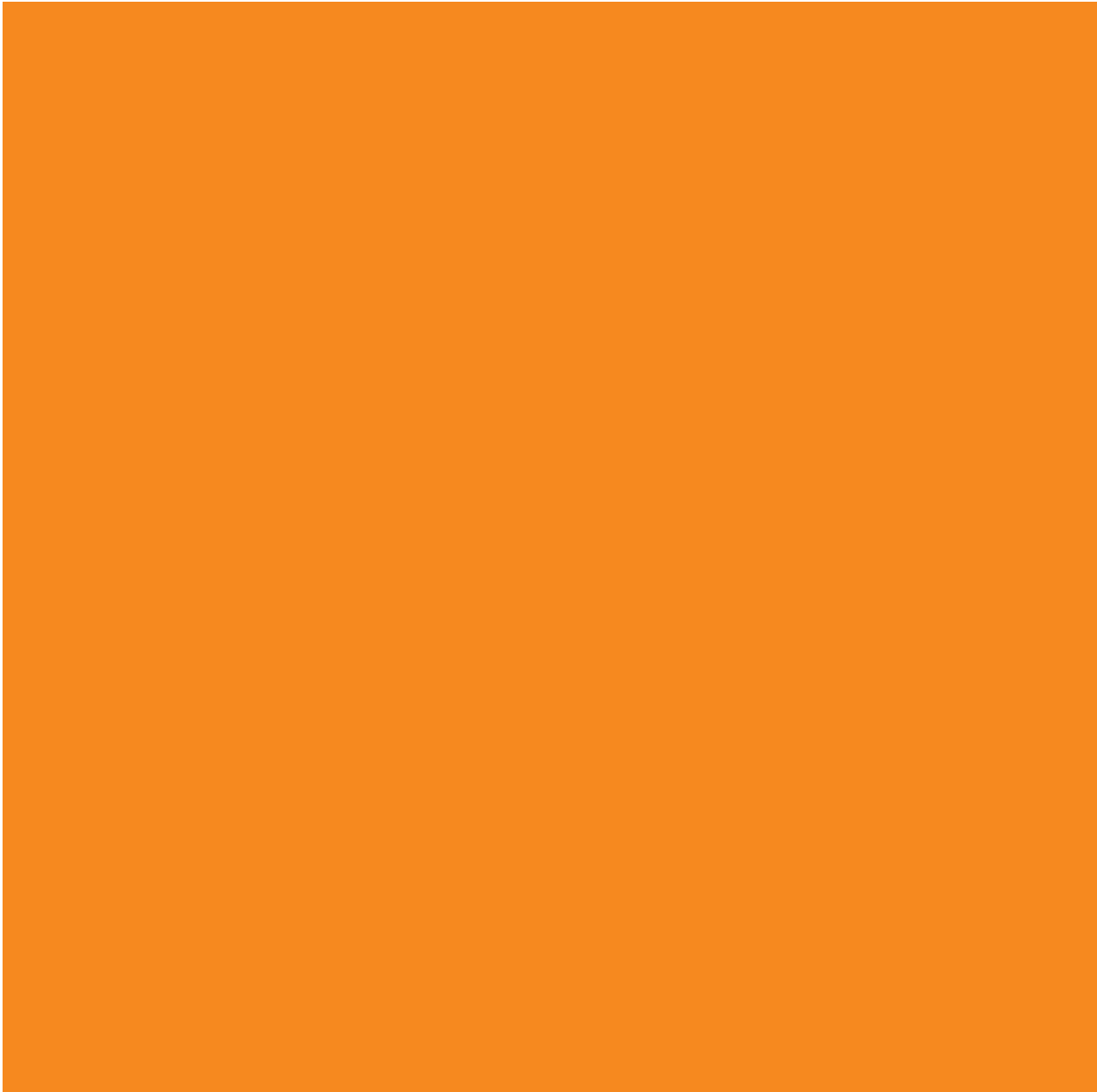
Si las condiciones de salud de la madre lo permiten, los profesionales valoran la posibilidad de trasladarla al hospital donde está el bebé. Si no fuera posible trasladarla, es importante que pueda estar acompañada por personas cercanas.

Si es posible disponer de una foto de vuestro bebé ayudará a:

- Sentirse próximos a vuestro hijo
- Situar en la realidad
- Generar preguntas que, compartidas con los profesionales, ayuda emocionalmente y prepara el encuentro con el bebé
- Compartir la situación con los otros hijos e hijas y/o familiares cercanos.









DESENLACE Y AYUDA

¿Qué secuelas puede conllevar la encefalopatía hipóxico-isquémica?

Cuando el daño cerebral es grave, el bebé podría presentar durante la infancia trastornos del movimiento, de la comunicación y del aprendizaje, dificultades en la alimentación o epilepsia. Los problemas del movimiento y de la postura son denominados con frecuencia *parálisis cerebral*. Esta palabra indica trastorno motor, puede ser muy leve o llegar a afectar las posibilidades de movimiento de la persona; pero su verdadero alcance es difícil de predecir cuando el bebé es muy pequeño. Los profesionales que están cuidando al recién nacido os irán informando progresivamente.

¿Qué ocurre cuando el tratamiento de hipotermia no puede ayudar al bebé?

En ocasiones el estado clínico del recién nacido es tan grave que impide aplicar o completar el tratamiento de hipotermia ya que se agravan problemas que amenazan la vida del bebé. Esto ocurre particularmente cuando hay una *hipertensión pulmonar* muy grave o cuando el bebé tiene tendencia a sangrar y no responde al tratamiento para evitarlo.

En ocasiones, durante o inmediatamente tras el tratamiento de hipotermia, los datos clínicos y los estudios de imagen permiten apreciar que el bebé presenta un daño cerebral amplio e irreparable con consecuencias graves para su vida futura. Cuando esto ocurre, el equipo sanitario explicará, de forma detallada a la familia, el estado del bebé y las posibles consecuencias de este daño. Si este es el caso, profesionales y padres de forma conjunta, pueden considerar no continuar con un *tratamiento desproporcionado* que no reporta beneficios para el bebé, y en su defecto prolonga su sufrimiento



y el de su familia. Esta situación dentro de la *toma de decisiones* se llama *adecuación del esfuerzo terapéutico*.

En estas circunstancias, cuando el final de la vida del bebé está próximo, todos los esfuerzos del equipo profesional se centrarán en evitar el dolor y asegurar el confort del bebé y proporcionar apoyo individualizado a la familia. En esta situación es importante sentir que la manera en la que despedimos a nuestro hijo es la que realmente deseamos. Los profesionales nos proporcionarán los recursos y el apoyo necesario para llevarlo a cabo.

¿Qué estrategias pueden ayudar a los padres a afrontar los momentos difíciles?

En general, las estrategias que pueden ayudar a los padres en momentos difíciles a lo largo del proceso son:

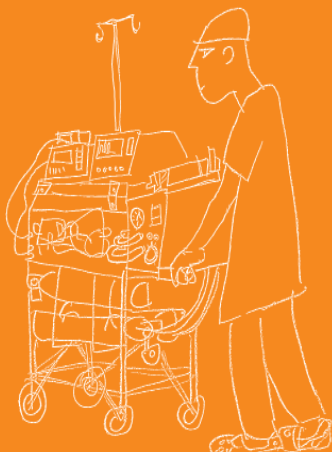
- Asegurarse de que se dispone de toda la información que se necesita; que ésta se comprende y que se tiene la oportunidad de compartirla si es vuestro deseo, ya sea con los profesionales, otros padres que estén viviendo una situación similar o con personas próximas de vuestro entorno.

"Lo que más me ha ayudado personalmente es hablar con la familia, hablar con amigos, hablar, hablar..."

"Lo que más me gustaba era la alegría que había allí dentro"

"A veces le quitaban los cables porque yo le di el pecho como al cuarto día y esa sensación de cogerla, de amarla un poquito..."

"Sentí que las cosas no iban bien, en la incubadora con hipotermia, yo pensé que era... bueno, entre la vida y la muerte, nada más"



*“Es básico tener
a la gente que quieres
súper cerca”*

*“A mí me ha ayudado,
en el momento en que
ya lo puedes coger y
cambiar los pañales...”*

*“... La tranquilidad
y confianza que nos
transmitió el doctor...”*

- Reconocerse como competente para ser padres; “me siento capaz de tomar decisiones; cuidar, proteger y amar a mi bebé”.
- Tomar conciencia del beneficio que aporta sentirse acompañado por alguien del entorno familiar o social. Puede ayudar estar con alguna persona cercana, en las situaciones que son nuevas y/o difíciles, tales como: ver por primera vez a nuestro bebé con el tratamiento de hipotermia, recibir una información crítica, enfrentarse a una decisión compleja.
- Durante estos días se pueden sentir multitud de sensaciones y sentimientos negativos que pueden venir dados porque pensábamos que recibiríamos más apoyo y comprensión. Puede resultar de ayuda intentar darle otro significado; procurar poner orden a las expectativas de cada uno y también relajarse cuando nos invadan estas sensaciones y sentimientos.
- Conocer y utilizar otros recursos nos puede ayudar en esta situación. Por ejemplo, aquellos que ofrece el hospital (acceso abierto de la unidad 24 horas, profesionales tales como el/la psicólogo/a, el/la trabajador/a social, grupo de padres y madres, servicios espirituales, asociaciones y fundaciones), así como, otros recursos externos (terapia de ayuda, servicios de atención a la comunidad ofrecidos en el barrio...).
- Sentir que cuido y me cuido.

Cuido: acompañando a mi bebé; participando en sus cuidados; extrayéndome la leche para cuando pueda tomarla; demostrándole mi afecto mediante el contacto físico que mi bebé tolere; proporcionando un entorno acogedor y personalizado alrededor del bebé con dibujos del hermano/a; algún juguete y ropa; informando a la pareja cuando no puede recibir la información en primera persona (información que genera seguridad y confianza).

Me cuido: sintiendo que los otros hijos e hijas están cuidados y atendidos por mí, por mi pareja o por las personas que hemos delegado; estando bien alimentados e hidratados, descansando las horas necesarias; compartiendo un tiempo juntos; tomándome unos minutos para mí; dándome un respiro durante el tiempo que permanezco en la unidad, como por ejemplo dando un pequeño paseo alrededor del hospital, sentándome fuera para recibir luz natural; sintiendo que cuidándome cuido también a mi bebé.







de la A a la Z

Adecuación del esfuerzo terapéutico

Es la decisión tomada conjuntamente entre los padres y los profesionales de no aplicar o retirar algunos tratamientos por considerar que éstos no aportarán un beneficio significativo al recién nacido y a pesar de que ello pudiera facilitar su natural acercamiento al final de la vida.

Alimentación enteral

Alimentación láctea (materna o artificial) que se suministra al recién nacido a través de un tubito o sonda *nasogástrica* u *orogástrica* y llega directamente al estómago.

Alimentación oral

Alimentación láctea (materna o artificial) que ingiere el recién nacido directamente del pecho materno o a través de un biberón.

Alimentación parenteral

Alimentación compuesta por proteínas, hidratos, sales y grasas que se suministra al recién nacido por vía venosa y llega directamente a la sangre. Se utiliza este procedimiento cuando el recién nacido no puede alimentarse de forma enteral.

Analgésicos

Son los medicamentos que previenen y tratan el dolor.

Antibióticos

Son los medicamentos utilizados para prevenir y/o combatir las infecciones producidas por gérmenes bacterianos.

Anticonvulsivantes

Son los medicamentos que evitan o limitan las convulsiones que pueden aparecer acompañando a EHI moderadas o graves.

Atención temprana (o estimulación precoz, estimulación temprana)

Es el conjunto de intervenciones dirigidas a la población infantil de 0-6 años, a la familia y al entorno, que dan respuesta lo más pronto posible a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo o que tienen riesgo de padecerlos.

Catéter/vía

Es un tubo fino, flexible y blando introducido en las venas de los brazos y las piernas.

Catéter umbilical

Es un catéter que permite obtener sangre para análisis o introducir medicamentos sin tener que pinchar al recién nacido. Este tubo se introduce en las arterias o venas del cordón umbilical del bebé recién nacido.

Consentimiento informado

Es el documento médico-legal que explica los riesgos que conllevan los procedimientos que se van a llevar a cabo al recién nacido, que pueden ir desde una intervención quirúrgica a una exploración complementaria. Este documento lo firman conjuntamente los padres y el médico del equipo asistencial que atiende al bebé.

Constantes vitales

Es la medición de la frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura y tensión arterial.

Convulsiones

Son movimientos incontrolados manifestados por el bebé, debidos a las descargas eléctricas anómalas emitidas por el cerebro. Su presencia es un indicador de alteración cerebral, pero no indican que necesariamente exista un daño cerebral permanente.

Ecografía cerebral

Es una prueba que visualiza el cerebro del bebé a través de una imagen. Se realiza en la propia unidad de cuidados intensivos, evitando desplazar al recién nacido. No precisa *sedación* ni otra monitorización añadida, y los ultrasonidos que utiliza no conllevan ningún efecto secundario para el recién nacido. La ecografía cerebral utiliza la misma tecnología de ultrasonidos usada en las embarazadas, en la que desde el abdomen se observa el futuro recién nacido. La visualización del cerebro con ultrasonidos se realiza a través de la fontanela anterior (zona donde confluyen varias suturas del cráneo y que deja un espacio sin hueso que es una verdadera ventana para acceder a su interior) pero, en caso necesario, se pueden utilizar otras fontanelas.

Ecografía doppler

Es una variedad de la ecografía por ultrasonido, que mide la velocidad de la sangre de las arterias cerebrales.

Electroencefalograma integrado por amplitud (EEG_a)

Es el registro continuo de la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Se le llama también “monitor de función cerebral” porque informa de aspectos de funcionamiento del cerebro y da indicios, en caso de que los hubiera, de la gravedad de la lesión.

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

Es el estado clínico que resulta de la falta de oxígeno y sangre en el cerebro inmediatamente antes

o durante el nacimiento. Dependiendo de la intensidad de esta carencia puede, además, provocar daño en otros órganos internos como el corazón, riñones, hígado e intestinos.

Equipo de enfriamiento

Es el equipo técnico que permite reducir y mantener la temperatura del recién nacido estable a 33,5-34°C y posteriormente aumentarla hasta 36,5-37°C.

Equipo de profesionales que cuida

Es el grupo de profesionales de diferentes disciplinas (neonatólogo, enfermeras, auxiliares de enfermería, neurólogo, psicólogo, atención temprana...) que atienden al bebé y su familia.

Escala para evaluar la encefalopatía

Son las escalas que permiten valorar la gravedad de la encefalopatía mediante la evaluación de diferentes signos como la capacidad para despertar y mantenerse despierto, la alteración del tono muscular y la postura, la respuesta del recién nacido a los estímulos y la aparición de convulsiones.

Hipotonía

Es la disminución del tono muscular normal. Es una característica del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Incubadora de transporte

Es una cuna con carcasa transparente, que se utiliza para trasladar al recién nacido de forma aislada y garantizarle la humedad y el calor, según su necesidad. Puede suministrar oxígeno y ventilación mecánica (respirador) durante todo el traslado. De esta manera, asegura las mejores condiciones para el recién nacido durante el viaje.

Inotrópicos

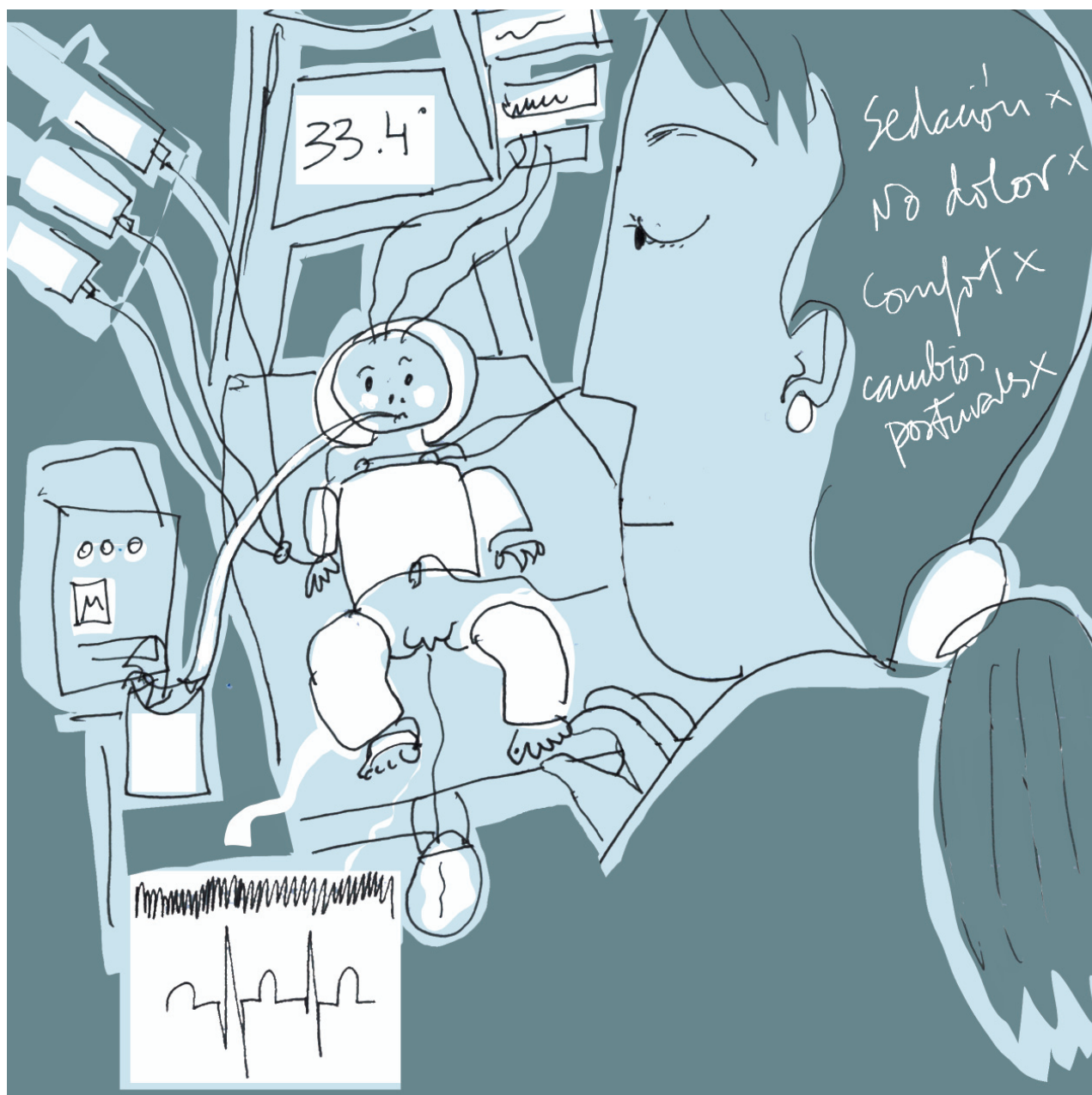
Son los medicamentos administrados al recién nacido que ayudan al corazón a impulsar más eficazmente la sangre hacia todo el cuerpo.

Líquido cefalorraquídeo

Es un líquido que baña el cerebro y la médula espinal que, entre otras funciones, sirve para proteger al cerebro, ayudar a eliminar sus desechos y a mantener la presión intracraneal.

Metabolismo cerebral

Es el conjunto de reacciones bioquímicas que utilizan fundamentalmente oxígeno y glucosa y que permiten que el cerebro desarrolle sus funciones.





Monitorización cardiorrespiratoria

Es un procedimiento que consiste en el registro del ritmo cardíaco y la frecuencia respiratoria mediante la aplicación de unos sensores adhesivos colocados en el tórax del recién nacido.

Nido

Rollo circular y flexible elaborado con toallas y sábanas que colocamos alrededor del cuerpo del bebé para favorecer su contención y, con ello, su comodidad y seguridad.

Parálisis cerebral

Trastorno motor crónico que afecta, en diferentes grados, a la capacidad de movimiento, mantener la postura y/o caminar. A veces se acompaña, también, de problemas de aprendizaje, comunicación, percepción y en ocasiones de comportamiento.

Punción lumbar

Procedimiento que consiste en introducir una aguja especial en la zona vertebral lumbar para obtener una muestra pequeña de líquido cefalorraquídeo para analizar.

Recalentamiento

Acción que consiste en calentar lentamente al bebé hasta que éste alcance su temperatura normal (36,5-37°C). Para llevarlo a cabo se utiliza el mismo equipo de hipotermia.

Resonancia magnética

Es una prueba diagnóstica que permite obtener imágenes del cerebro en múltiples planos de gran calidad. También permite visualizar algunos aspectos de su funcionalidad. Es una prueba que no emite radiaciones, como ocurre en las radiografías o la tomografía axial computarizada (TAC), pero requiere que el recién nacido esté en reposo absoluto durante unos minutos por lo que, con frecuencia, para garantizar un buen estudio, se necesita *sedar*.

Respirador

Es un aparato que proporciona al recién nacido aire y oxígeno a sus pulmones cuando no puede hacerlo por sí mismo.

Saturímetro (o pulsioxímetro)

Monitor que informa de la frecuencia cardíaca y la oxigenación de la sangre a través de un sensor, generalmente adhesivo, que se coloca en los dedos de pies y/o manos. El valor máximo posible de saturación es del 100%, aunque puede fluctuar y tener valores más bajos.

Sedantes

Son los medicamentos que tienen un efecto tranquilizante.

Sonda nasogástrica/orogástrica

Es un tubo de silicona que se introduce por la nariz o la boca del recién nacido hasta su estómago para facilitar su alimentación.

Sonda vesical

Es un tubo muy fino flexible, que se introduce a través de la uretra (que es el conducto entre la vejiga urinaria y el exterior) que facilita la eliminación de la orina del recién nacido y permite su recogida y medición.

Toma de decisiones

Es el momento en el que hemos de decidir el tratamiento y/o las pruebas que se van a seguir haciendo al recién nacido. La toma de decisiones, en ocasiones, va acompañada de la forma del consentimiento informado.

Tono muscular

Es la tensión del músculo que puede oscilar desde muy rígido (hipertonía) a muy flácido (hipotonía).

Tratamiento de hipotermia

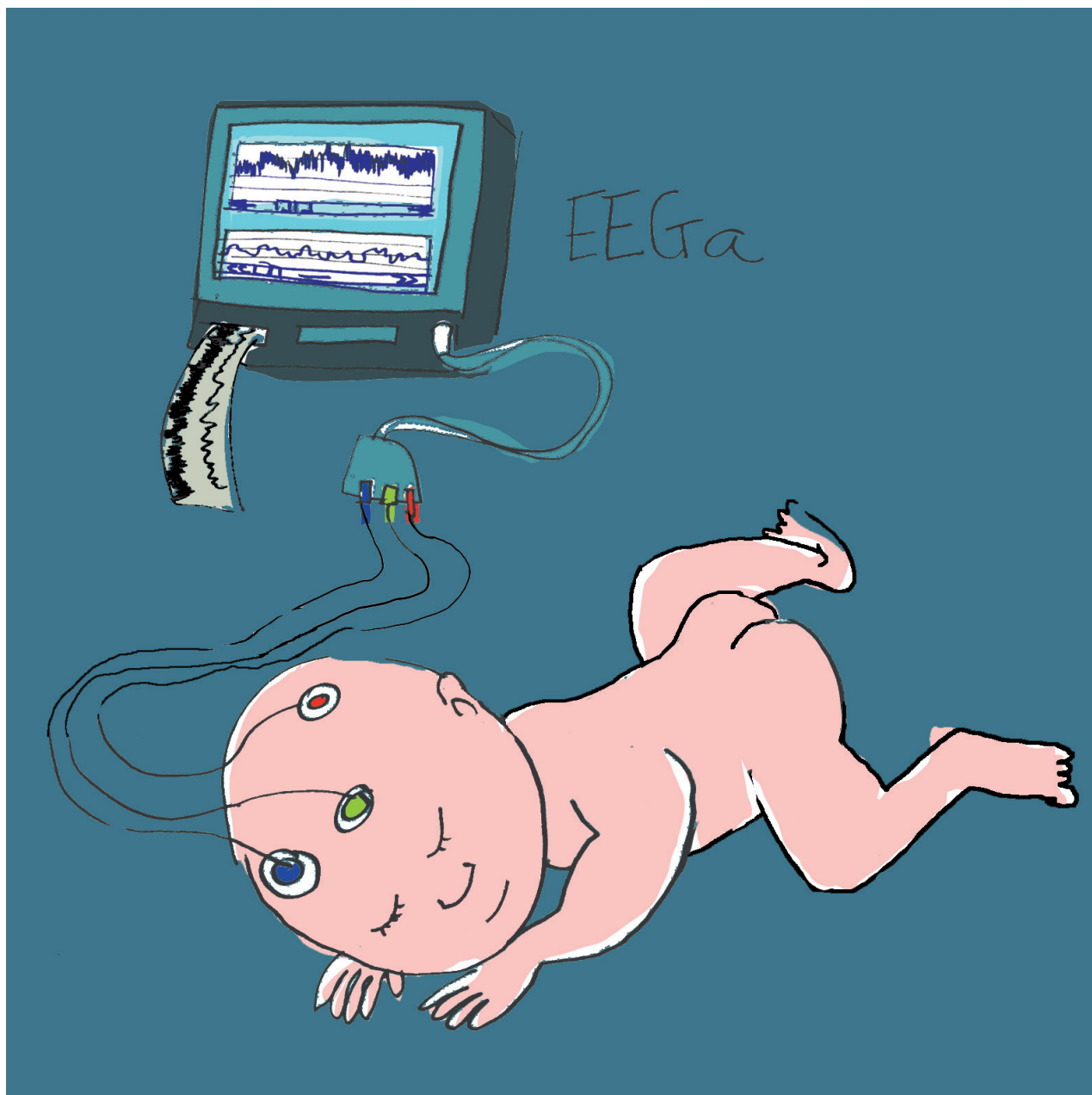
Es el tratamiento que consiste en la disminución de la temperatura corporal a 33,5-34°C. Cuando se aplica en las primeras horas de vida reduce la probabilidad de muerte o secuelas en etapas posteriores relacionadas con la encefalopatía.

Tratamiento desproporcionado

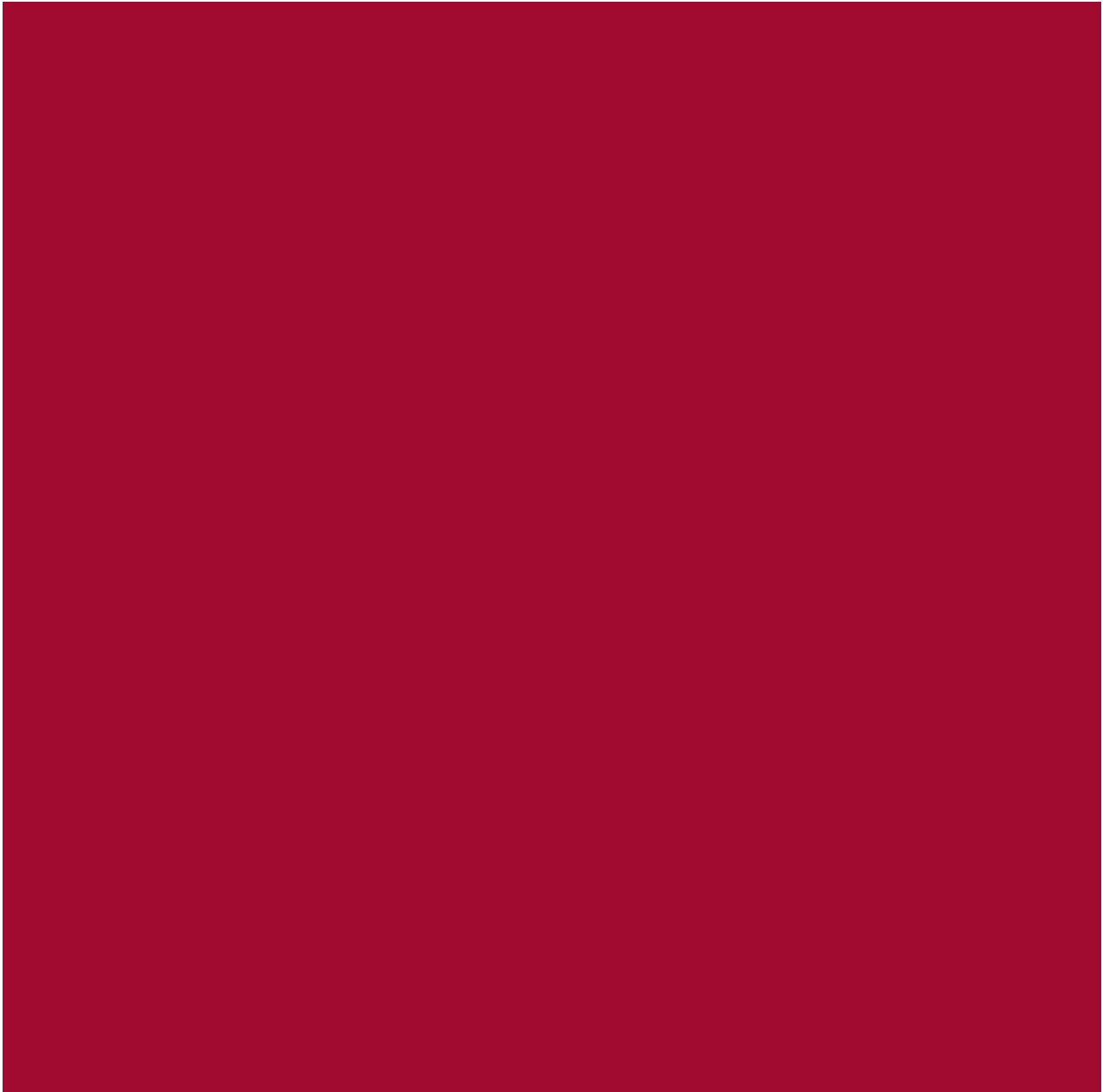
Son aquellos tratamientos tales como ventilación con *respirador*, administración de determinados fármacos (*inotrópicos*, *antibióticos* o *anticonvulsivantes*) e intervenciones (*análisis*, *pruebas de imagen*, *cultivos*) que no proporcionan beneficios al bebé, pudiendo sin embargo prolongar su sufrimiento y el de su familia.

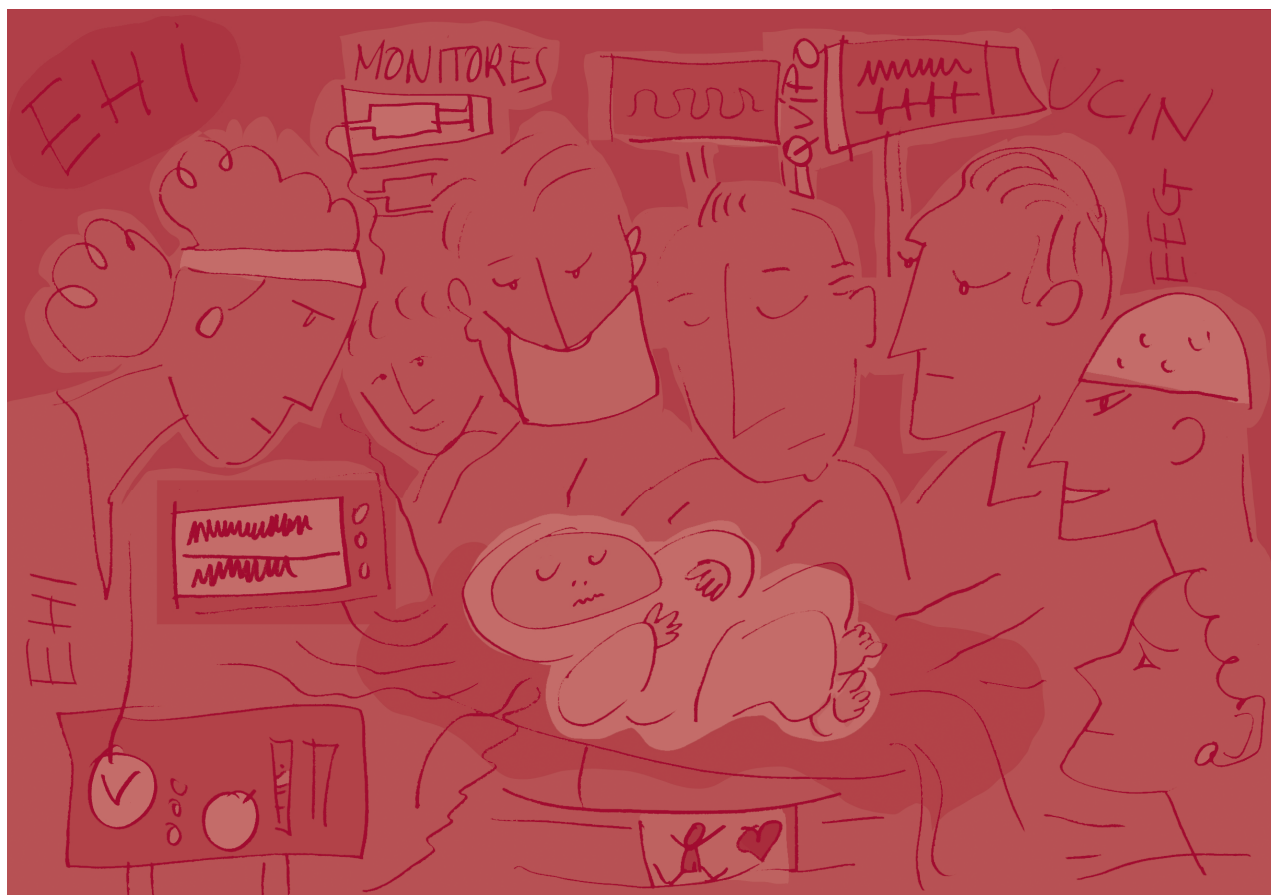
Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)

Zona hospitalaria dentro de la unidad de neonatología donde se ingresan a bebés recién nacidos que por su situación de salud necesitan un tratamiento especializado, controles constantes y vigilancia continuada.









MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de Salud

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

Anexo 2. Abreviaturas

ADC	Cociente de difusión aparente
AVGLD	Años de vida ganados libres de discapacidad
BPCI	Brazo posterior de la cápsula interna
CCIB	Centro Cochrane Iberoamericano
CI	Cociente intelectual
CPN	Cociente de probabilidad negativo
CPP	Cociente de probabilidad positivo
E	Especificidad
DWI	Resonancia magnética potenciada en difusión
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EEG	Electroencefalograma
EEGa	Electroencefalograma integrado por amplitud
EG	Edad gestacional
EHI	Encefalopatía hipóxico-isquémica
ENE	Enolasa neuronal específica
EPO	Eritropoyetina
GB	Ganglios basales
GMFCS	Clasificación de la función motora grosera
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HMRS	Espectroscopia de resonancia magnética
HT	Hipotermia terapéutica
IBECs	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
IC	Intervalo de confianza
ILCOR	Comité internacional responsable para la coordinación de todos los aspectos de la reanimación cardiopulmonar y cerebral en el mundo
IME	Índice Médico Español
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MA	Metanálisis
MDI	Índice de desarrollo mental en el test de Bayley
MRS	Espectroscopia por resonancia magnética
NNT	Número necesario de pacientes a tratar
O ₂	Oxígeno
OR	Odd ratio
PC	Parálisis cerebral
PDI	Índice de desarrollo psicomotor en el test de Bayley
PEcOt	Paciente-Exposición-comparación-Outcome-tiempo
PL	Punción lumbar
PFAG	Proteína fibrilar ácida de la glía

QDA	Análisis cualitativo de datos
RAR	Reducción riesgo absoluto
RM	Resonancia magnética
RN	Recién nacido
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
S	Sensibilidad
SB	Sustancia blanca
SG	Sustancia gris
SNS	Sistema Nacional de Salud
S100b	Proteína S100Beta
TP	Topiramato
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Anexo 3. Glosario

Actividad paroxística en el EEG. Fenómeno eléctrico que comienza y termina de forma súbita (abrupta) y muestra con frecuencia una mayor amplitud que las ondas que constituyen el trazado de base.

Apnea. Ausencia o cese de los movimientos respiratorios.

Cápsula interna. Lámina densa de sustancia blanca que se ubica entre el tálamo y el núcleo caudado medialmente, y el globo pálido lateralmente. La CI tiene un brazo anterior que contiene fibras talamocorticales y frontopontinas, y un brazo posterior (PLIC) que contiene fibras motoras corticobulbares y corticoespinales.

Cociente de probabilidades (CP). Término utilizado en las pruebas diagnósticas para indicar cuánto más probable es un determinado resultado de una prueba diagnóstica en un paciente con una enfermedad dada, comparado con un paciente sin tal enfermedad. Por tanto, compara la probabilidad de obtener un determinado resultado en un individuo enfermo con la probabilidad de ese mismo resultado en un individuo no enfermo. Los cocientes de probabilidades tienen la utilidad clínica de que permiten estimar el cambio de probabilidades atribuible a un paciente en función del resultado de una determinada prueba. Si la probabilidad estimada antes de realizar la prueba y conocer su resultado (probabilidad preprueba) cambia de forma importante al conocer el resultado y aplicar el correspondiente CP (probabilidad post prueba), la prueba será útil.

Convulsión clínica. Alteración paroxística en la función neurológica (conductual, motora o autonómica, o una combinación de éstas).

Convulsión epiléptica. Convulsión (ver definición) que resulta de una descarga eléctrica hipsincrónica de un grupo de neuronas dentro del sistema nervioso central (SNC).

Corteza cerebral. Es una fina lámina de sustancia gris (tejido nervioso constituido por neuronas) que recubre la superficie irregular de los hemisferios cerebrales.

Discapacidad cognitiva (retraso mental). Adquisición lenta e incompleta de las habilidades cognitivas durante el desarrollo. Estos niños presentan un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media, junto a limitación en la conducta adaptativa, que se manifiesta en habilidades conceptuales, sociales (comunicación), y prácticas (cuidado personal, vida en el hogar, habilidades sociales, autogobierno, salud y seguridad). La discapacidad intelectual no es una enfermedad mental, pero a estas personas les cuesta más que a los demás aprender, comprender y comunicarse.

Distonía. Contracción súbita, sostenida y simultánea de músculos agonistas y antagonistas, dando lugar a posturas inusuales y bizarras que se mantienen de forma transitoria, así como a lentas rotaciones espasmódicas (torsiones).

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Síndrome clínico que episodio de hipoxia-isquemia asociado a la asfixia perinatal. El término encefalopatía denota una disfunción neurológica aguda de gravedad variable que se caracteriza por dificultad para despertar o mantener la vigilia, dificultad para iniciar o mantener la respiración (depresión respiratoria), alteración del tono muscular y de las respuestas motoras, de la reactividad y los reflejos, de la capacidad de alimentación y con frecuencia convulsiones. La naturaleza y momento de

origen de la encefalopatía determinan que se denomine encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal.

Ecografía cerebral. Es una técnica de imagen segura, indolora, no ionizante, que se realiza a la cabecera del neonato, en la cual se utilizan ondas sonoras para obtener imágenes del cerebro. Esta evaluación tiene un alto rendimiento diagnóstico, tanto de la patología del desarrollo cerebral, como de la patología adquirida en el periodo pre, peri o postnatal.

Electroencefalograma (EEG). Evaluación neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, vigilia o sueño, mediante la aplicación de numerosos electrodos al cuero cabelludo y un equipo de electroencefalografía. El neonato presenta un EEG que difiere del observado en cualquier otro periodo de la vida, tanto en los ritmos bioeléctricos como en la organización de la señal, lo que da lugar a un registro único en la infancia precoz y específico para la edad postmenstrual.

Electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa). Registro de la actividad cerebral en la que es integrada para la amplitud del voltaje. En el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica, el aEEG es utilizado principalmente para valorar la actividad del trazado de base, detectar convulsiones subclínicas, evaluar el efecto de los fármacos antiepilépticos, seleccionar aquellos neonatos tributarios de ser incluidos en estrategias de neuroprotección durante las primeras 6 horas de vida, y establecer el pronóstico neurológico ulterior de forma precoz.

Epilepsia. Trastorno cerebral crónico que se manifiesta por crisis epilépticas (convulsiones) recurrentes durante un tiempo.

Espasticidad. Aumento de la resistencia muscular para el movimiento de forma proporcional a su velocidad, y que provoca la rigidez y acortamiento de los músculos e interfiere en el movimiento y en las funciones motoras: deambulación, manipulación, equilibrio, habla, deglución, etc.

Espectroscopia por resonancia magnética (MRS). Secuencia especial de RM que permite detectar la concentración de distintos metabolitos en un volumen cerebral determinado. La información es representada en forma de gráfica y consta de una serie de picos a unas partes por millón específicas para cada metabolito. Entre los núcleos atómicos que resuenan y pueden detectarse en RM, el hidrógeno (^1H) y el fósforo son los más utilizados.

Estado epiléptico. En el niño se utiliza este término para señalar un acontecimiento convulsivo clínico o eléctrico que persiste durante 30 minutos o cuando se presentan convulsiones repetidas sin recuperación interictal durante 30 minutos. En el neonato hablamos de estado epiléptico cuando las convulsiones persisten o recurren durante 15 minutos de observación directa o mediante monitorización con EEG o aEEG.

Función Motora Grosera (*Gross Motor Function Classification System*, GMFCS). Clasificación del grado de capacidad funcional en el niño con parálisis cerebral entre 1 y 12 años. Esta clasificación describe las habilidades en la función motora observadas en la vida diaria de los niños, haciendo énfasis en la sedestación y la deambulación.

Ganglios basales (GB). Núcleos grises en el interior del cerebro, cuyos “componentes principales son: núcleo caudado, putamen y globo pálido. Están íntimamente relacionados entre sí y están implicados en el control de la postura y el movimiento

Hipotermia terapéutica (HT). Reducción de la temperatura corporal del bebé entre 3 y 4 °C y mantenimiento de esta temperatura diana de forma estable durante 72 horas. Esta intervención tiene como fin reducir el impacto adverso que conlleva la agresión hipóxico-isquémica y se aplica a aquellos recién nacidos con EHI moderada o grave.

Hipertonía. Aumento de la resistencia muscular a la distensión pasiva (véase tono muscular).

Hipotonía. Disminución de la resistencia de los músculos a la distensión pasiva (véase tono muscular).

Líquido cefalorraquídeo (LCR). Líquido de color transparente, que baña el cerebro (encéfalo) y la médula espinal. Éste circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal endodimario.

Marcadores bioquímicos (Biomarcadores). Productos metabólicos o moléculas que señalan la deplección energética tisular, o la liberación de proteínas, desde las neuronas, la glia, o la mielina cuando existe lesión de la membrana o necrosis celular. Estos «*marcadores bioquímicos*» difunden al espacio intersticial desde las células neurales y desde ahí al LCR a través del epitelio fenestrado del epéndimo, o a la sangre por disfunción de la barrera hematoencefálica. Se utilizan para examinar la gravedad de una agresión aguda hipóxico-isquémica.

Mielina. Vaina de proteínas y fosfolípidos formando una capa gruesa alrededor de los axones de las neuronas. En el sistema nervioso central son prolongaciones citoplasmáticas de los oligodendrocitos. Su efecto aislante permite la transmisión rápida de los impulsos nerviosos entre distintas partes del cuerpo.

Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT). Número que traduce cuántos pacientes habrá que tratar para prevenir un suceso y que responde a la fórmula $1/\text{reducción absoluta del riesgo}$.

Odds Ratio (OR). Es un estimador de riesgo para el que no hay un término en castellano bien aceptado. Es una forma de representar el riesgo de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro. Se obtiene a partir del cociente de «odds» en cada grupo. Las odds, en ocasiones llamadas «ventajas», son los cocientes de la frecuencia de un evento frente a su complementario, es decir el número veces que ocurre un suceso frente a cuántas veces no ocurre. Así una «odds» de 5 indica que 5 pacientes sufrirán el suceso frente a 1 que no lo hará. Si la «odds» del grupo objeto de estudio es mayor que la del grupo control obtendremos un OR mayor de 1, tanto mayor cuanto mayor sea la diferencia; si la odds en el grupo objeto de estudio es menor que la del grupo control obtendremos un OR menor de 1. La OR es utilizada en estudios epidemiológicos de casos controles así como en análisis de regresión logística y metanálisis.

Parálisis cerebral (PC). Término inespecífico que hace referencia a la existencia de un trastorno permanente y no progresivo que afecta al tono, la postura y los movimientos y que es debido a una lesión sobre el cerebro en desarrollo. La PC es un trastorno muy variable en cuanto a su etiología, tipo, distribución, y sobre todo en cuanto a su gravedad, que se expresa mediante el grado de capacidad funcional (GMFCS).

Parálisis cerebral discinética. PC que se caracteriza por una fluctuación y cambio brusco del tono muscular, presencia de movimientos involuntarios y persistencia de los reflejos arcaicos. Es la forma de PC que más se relaciona con factores perinatales como la

EHI. En función de los signos que predominan, se diferencian distintas formas clínicas: a) coreoatetósica, (corea, atetosis, temblor); b) distónica, y c) mixta, asociada con espasticidad. Las lesiones subyacentes del cerebro afectan de manera selectiva a los ganglios de la base.

Parálisis cerebral espástica. PC que se caracteriza por un aumento de la resistencia muscular con el movimiento proporcional a la velocidad de este. Los niños con PC espástica pueden presentar distintas formas de la misma: tetraplejía (forma más grave con afectación de las cuatro extremidades y generalmente relacionada con daño cerebral extenso), diplejía (afectación de predominio en las extremidades superiores) y hemiplejía (afectación de un hemisferio, casi siempre con predominio de la extremidad superior).

Punción lumbar (PL). Procedimiento que se lleva a cabo para recoger una muestra de líquido cefalorraquídeo para realizar un análisis bioquímico o microbiológico.

Retraso del desarrollo. En esta GPC se refiere a la alteración o retraso en la adquisición global de las destrezas del niño que son directamente observables o medibles en el contexto de su progreso natural.

Resonancia magnética cerebral (RM). Técnica de neuroimagen no invasiva que permite obtener imágenes de alta resolución y en múltiples planos del cerebro (sagital, coronal, transversal o axial) y la médula espinal (transversal y longitudinal) sin radiación ionizante (al contrario que la tomografía computada) y sin necesidad de cambiar la posición del paciente. Se utiliza para confirmar la existencia de una lesión en el cerebro, así como para caracterizar su gravedad, extensión y topografía.

Resonancia magnética potenciada en difusión (DWI). Secuencia especial de RM que utiliza la tecnología ecoplanar y que es capaz de detectar y cuantificar el movimiento fisiológico de las moléculas de agua libre en el tejido cerebral. Permite obtener imágenes y una medida cuantitativa de la difusión; el Coeficiente de Difusión Aparente (CDA). Esta secuencia es de suma utilidad en el estudio de lesiones isquémicas recientes, como así también en el diagnóstico temprano y en la caracterización de muchas patologías.

Riesgo absoluto. Mide la incidencia de un evento o daño en la población total, dicho de otra manera, el riesgo absoluto es la probabilidad que tiene un sujeto de sufrir un evento a lo largo de cierto tiempo.

Riesgo relativo (RR). Medida estadística que compara la frecuencia con que ocurre el un suceso entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen. Indica, por tanto, cuánto más probable es que ocurra el suceso en un grupo de pacientes frente a otro.

Sustancia blanca (SB). La sustancia blanca es el tejido que se encuentra en el cerebro por debajo de la corteza cerebral y rodeando los núcleos grises centrales y está constituida por los axones de las neuronas (fibras nerviosas), principalmente mielinizados o en proceso de mielinización en el recién nacido.

Sustancia gris (SG). Es la parte del sistema nervioso central (SNC) donde están agrupados los cuerpos neuronales, dendritas, terminales axonales, sinapsis neuronales, células de glía y abundantes capilares (a los cuales, esta sustancia debe su color más oscuro, «gris»). La sustancia gris la podemos encontrar formando la corteza del cerebro y del cerebelo y además formando los núcleos del interior del cerebro (tálamo y ganglios basales).

Tálamo. Núcleo gris que constituye la porción más grande del diencefalo y forma parte de la pared lateral del tercer ventrículo. Tiene amplias conexiones con la corteza

cerebral y juega un papel importante tanto en las funciones sensitivas como en las cognitivas y motoras.

Tono muscular. Tensión de un músculo en reposo, que condiciona la resistencia del músculo a la distensión pasiva. Condiciona en gran medida la postura corporal en reposo y la resistencia a cambios en la posición de una parte del cuerpo.

Tracto nervioso. Agregado de prolongaciones neuronales (axones) que tienen el mismo origen y destino.

Trastorno oromotor. Problemas en la alimentación oral debido a la afectación de la musculatura oro-facial. Suele estar presente en niños con parálisis cerebral secundaria a lesión en los núcleos de la base-tálamos.

Trazado de base en el aEEG o en el EEG. Actividad en el EEG que representa la base de actividad a partir del cual se identifican patrones normales o anormales y sobre la que destacan las ondas transitorias como las ondas agudas, las espigas y las descargas ictales.

Tronco del encéfalo. Parte del encéfalo en forma de tallo que conecta los hemisferios cerebrales con la médula espinal. Esta estructura consta de tres partes: bulbo raquídeo (médula oblongada), puente y mesencéfalo.

Bibliografía

- 1 American College of Obstetricians and Gynecologist and American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive summary. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(4): 780-1.
- 2 Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics.* 1988; 82(2): 240-9.
- 3 Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child.* 1991; 145(11): 1325-31.
- 4 MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ.* 1999; 319(7216): 1054-9.
- 5 Paneth N, Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia. An epidemiologist overview. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147(8): 960-6.
- 6 NHS Litigation Authority. Factsheet 2: financial information. London: National Health Service Litigation Authority; July 2013 [acceso Julio 2013]. Disponible en: <http://www.nhs.uk/currentactivity/Documents/NHS%20LA%20Factsheet%202%20-%20financial%20information%202012-13.pdf>
- 7 Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99(5): 386-91.
- 8 Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG.* 2000; 107(4): 461-6.
- 9 Becher JC, Stenson BJ, Lyon AJ. Is intrapartum asphyxia preventable? *BJOG.* 2007; 114(11): 1442-4.
- 10 Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr.* 1995; 84(8): 927-32.
- 11 Levene MI, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of postasphyxia encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev.* 1985; 11(1): 21-6.
- 12 González de Dios J, Moya M, Vioque J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfixia perinatal. *Rev Neurol.* 2001; 32(3): 201-6.
- 13 Esqué MT, Baraibar R, Figueras J, Mauri E, Moretones MG, Padula C, et al. Estudio multicéntrico sobre asfixia neonatal. *An Esp Pediatr.* 1985; 23(8): 542-50.
- 14 García-Alix A, Martínez Biarge M. Incidencia y Prevalencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal: necesidad de regionalizar y centralizar los programas de hipotermia moderada sostenida en el recién nacido con EHI. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71: 319-26.
- 15 Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, Agut T, et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *An Pediatr (Barc).* 2012; 77(2): 88-97.
- 16 Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate.* 2005; 87(1): 27-34.
- 17 Spitzmuller RE, Phillips T, Meinen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 2007; 22(9): 1069-78.
- 18 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): e131-9.

- 19 Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010; 86(11): 675-82.
- 20 Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2009; 40(3): 215-26.
- 21 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): 261-7.
- 22 Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate.* 2005; 87(1): 27-34.
- 23 García-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un «código hipotermia». *Pediatr.* 2010; 6(2): 27-30.
- 24 García-Alix A. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Un nuevo reto asistencial en neonatología. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(4): 281-3.
- 25 Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005; 365(9460): 663-70.
- 26 Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353(15): 1574-84.
- 27 Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361(14): 1349-58.
- 28 Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(8): 692-700.
- 29 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): e771-8.
- 30 Zhou W.H, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al; China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010; 157(3): 367-72.
- 31 Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy-are we there yet? *BMC Pediatrics.* 2007; 7: 30.
- 32 Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(10): 951-8.
- 33 Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(5): 238-46
- 34 Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD00311
- 35 Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2004; 364(9442): 1329-33.
- 36 Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18(2): CD002273.

- 37 Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2007; 72(3): 353-63.
- 38 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.
- 39 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): 176-82.
- 40 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.
- 41 Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010; 122(16 Suppl 2): S516-38.
- 42 Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(5): 463.e1-5.
- 43 Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, 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): 1619-26.
- 44 Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008; 122(3): 491-9.
- 45 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): F49-52.
- 46 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): 361-5.
- 47 Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011; 158(5): 752-8.e1.
- 48 Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, 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.
- 49 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; 4(11): 10.
- 50 Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(7): 833-88.
- 51 Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*. 2004; 114(2): 361-6.

- 52 McShane M, Maguire S, McClure G, Halliday H, McC Reid M. Birth asphyxia, encephalopathy and outcome. *Ir Med J.* 1987; 80(12): 421-2.
- 53 Gray PH, Tudehope DI, Masel JP, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, et al. Perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: prediction of outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1993; 35(11): 965-73.
- 54 Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F.; Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75(5): 341.e1-20.
- 55 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): 558-66.
- 56 Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012; 71(2): 205-9.
- 57 Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 31(366): 2085-92.
- 58 Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al; CoolCap Study Group. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2007; 119(5): 912-21.
- 59 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): 224-34.
- 60 Van Handel M, Sonnevile L, de Vries LS, Jongmans MJ, Swaab H. Specific memory impairment following neonatal encephalopathy in term-born children. *Dev Neuropsychology.* 2012; 37(1): 30-50.
- 61 Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73(2): F75-80.
- 62 Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol.* 2007; 36(1): 17-24.
- 63 Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res.* 2004; 55(6): 1026-33.
- 64 Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 72(1): F34-8
- 65 Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999; 103(6 Pt 1): 1263-71
- 66 Thornberg E, Ekström-Jodal B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 1994; 83(6): 596-601.
- 67 van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(3): F245-51
- 68 Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003; 111(2): 351-7.

- 69 Shany E, Goldstein E, Khvatskin S, Friger MD, Heiman N, Goldstein M, et al. Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(5): 335-42
- 70 Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WK, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 125(2): e382-95
- 71 Kuenzle C, Baenziger O, Martin E, Thun-Hohenstein L, Steinlin M, Good M, et al. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. *Neuropediatrics*. 1994; 25(4): 191-200.
- 72 Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e459-67.
- 73 Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996; 75(3): F145-51.
- 74 Rutherford M, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan F, Dubowitz L, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1998; 102(2 Pt 1): 323-8.
- 75 Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haataja L, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2000; 106(2 Pt 1): 235-43.
- 76 Gire C, Nicaise C, Roussel M, Soula F, Girard N, Somma-Mauvais H, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. *Apropos of 26 cases*. *Neurophysiol Clin*. 2000; 30(2): 97-107.
- 77 Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, et al. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics*. 2001; 107(3): 461-8.
- 78 Robertson NJ, Lewis RH, Cowan FM, Allsop JM, Counsell SJ, Edwards AD, et al. Early increases in brain myo-inositol measured by proton magnetic resonance spectroscopy in term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2001; 50(6): 692-700.
- 79 Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, Haataja L, Frisone MF, Henderson S, et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics*. 2002; 33(5): 242-8.
- 80 Khong PL, Tse C, Wong IY, Lam BC, Cheung PT, Goh WH, et al. Diffusion-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: association with neuromotor outcome at 18 months of age. *J Child Neurol*. 2004; 19(11): 872-81.
- 81 Belet N, Belet U, Incesu L, Uysal S, Ozinal S, Keskin T, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation of serial MRI and outcome. *Pediatr Neurol*. 2004; 31(4): 267-74
- 82 Boichot C, Walker PM, Durand C, Grimaldi M, Chapuis S, Gouyon JB, et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2006; 239(3): 839-48.
- 83 Jyoti R, O'Neil R, Hurron E. Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. *Pediatr Radiol*. 2006; 36(1): 38-42

- 84 van Schie PE, Becher JG, Dallmeijer AJ, Barkhof F, Weissenbruch MM, Vermeulen RJ. Motor outcome at the age of one after perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuropediatrics*. 2007; 38(2): 71-7.
- 85 El-Ayouty M, Abdel-Hady H, El-Mogy S, Zaghlol H, El-Beltagy M, Aly H. Relationship between electroencephalography and magnetic resonance imaging findings after hypoxic-ischemic encephalopathy at term. *Am J Perinatol*. 2007; 24(8): 467-73.
- 86 Vermeulen RJ, van Schie PE, Hendrikx L, Barkhof F, van Weissenbruch M, Knol DL, et al. Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. *Radiology*. 2008; 249(2): 631-9
- 87 Meyer-Witte S, Brissaud O, Brun M, Lamireau D, Bordessoules M, Chateil JF. Prognostic value of MR in term neonates with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: MRI score and spectroscopy. About 26 cases. *Arch Pediatr*. 2008; 15(1): 9-23
- 88 Twomey E, Twomey A, Ryan S, Murphy J, Donoghue VB. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. *Pediatr Radiol*. 2010; 40(9): 1526-35
- 89 Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(1): 39-45.
- 90 Ancora G, Soffritti S, Lodi R, Tonon C, Grandi S, Locatelli C, et al. A combined a-EEG and MR spectroscopy study in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2010; 32(10): 835-42.
- 91 Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, Koopman C, Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and H MR spectroscopy. *Radiology*. 2011; 261(1): 235-42.
- 92 Polat M, Simşek A, Tansuğ N, Sezer RG, Ozkol M, Başpınar P. Prediction of neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17(3): 288-93.
- 93 Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(6): F398-404
- 94 Tusor N, Wusthoff C, Smee N, Merchant N, Arichi T, Allsop JM, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia by diffusion tensor imaging analyzed using tract-based spatial statistics. *Pediatr Res*. 2012; 72(1): 63-9
- 95 Roelants-van Rijn AM, Nikkels PG, Groenendaal F, van Der Grond J, Barth PG, Snoeck I, et al. Neonatal diffusion-weighted MR imaging: relation with histopathology or follow-up MR examination. *Neuropediatrics*. 2001; 32(6): 286-94.
- 96 Kadri M, Shu S, Holshouser B, Deming D, Hopper A, Peverini R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy improves outcome prediction in perinatal CNS insults. *J Perinatol*. 2003; 23(3): 181-5.
- 97 Ricci D, Guzzetta A, Cowan F, Haataja L, Rutherford M, Dubowitz L, et al. Sequential neurological examinations in infants with neonatal encephalopathy and low apgar scores: relationship with brain MRI. *Neuropediatrics*. 2006; 37(3): 148-53.
- 98 Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, Chew AT, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, et al. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: antecedent factors and 2-year outcome. *J Pediatr*. 2012; 161(5): 799-807.

- 99 Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011; 76(24): 2055-61
- 100 Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE, et al; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(7): 634-40
- 101 Bednarek N, Mathur A, Inder T, Wilkinson J, Neil J, Shimony J. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology*. 2012; 78(18): 1420-7.
- 102 Garcia-Alix A, Quero J. Brain-specific proteins as predictors of outcome in asphyxiated term infants. *Acta Paediatr*. 2001; 90(10): 1103-5.
- 103 García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994; 93(2): 234-40.
- 104 Vasiljević B, Maglajlić-Djukić S, Gojnić M, Stanković S. The role of oxidative stress in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Srp Arh Celok Lek*. 2012; 140(1-2): 35-41.
- 105 Murabayasi M, Minato M, Okuhata Y, Makimoto M, Hosono S, Masaoka N, et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. *Pediatr Int*. 2008; 50(1): 17-22.
- 106 Florio P, Perrone S, Luisi S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, et al. Increased plasma concentrations of activin a predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Clin Chem*. 2006; 52(8): 1516-21
- 107 Huang CC, Wang ST, Chang YC, Lin KP, Wu PL. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1999; 341(5): 328-35.
- 108 Oh W, Perritt R, Shankaran S, Merritts M, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Association between urinary lactate to creatinine ratio and neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2008; 153(3): 375-8.
- 109 Vasiljević B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M, Stankovic S, Ignjatovic S, Lutovac D. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Int*. 2011; 53(4): 454-62.
- 110 Gazzolo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PloS One*. 2009; 4(2):e4298.
- 111 Blennow M, Sävman K, Ilves P, Thoresen M, Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr*. 2001; 90(10): 1171-5.
- 112 Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischemic brain damage. *Acta Paediatr*. 2012; 101(8): e316-20.
- 113 Blennow M, Hagberg H, Rosengren C. Glial fibrillary acidic protein in the CSF: A possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res*. 1995; 37(3): 260-4.
- 114 Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2008; 152(1): 55-8.
- 115 Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CA, Das A, et al. Evolu-

- tion of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012; 160(4): 567-72.
- 116 Singh D, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18(6): 391-5
 - 117 Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18(3): CD001240.
 - 118 van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 125(2): e358-66.
 - 119 Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, Wang A, Cook N, Donnelly M, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol.* 2011; 26(6): 724-8.
 - 120 Ancora G, Maranella E, Locatelli C, Pierantoni L, Faldella G. Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. *Brain Dev.* 2009; 31(6): 442-4
 - 121 Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, Savini S, et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 2013; 35(1): 26-31.
 - 122 Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr.* 2010; 99(4): 531-6
 - 123 Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics.* 2011; 128(1): e112-20
 - 124 Gucuyener K, Beken S, Ergenekon E, Soysal S, Hirfanoglu I, Turan O, et al. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. *Brain Dev.* 2012; 34(4): 280-6.

