



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:
SEGUIMIENTO NEUROLÓGICO EN UNA COHORTE
DE PACIENTES CON ASFIXIA PERINATAL**

Presentada por
María Montesclaros Hortigüela Saeta
para optar al grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Miriam Martínez Biarge
Juan Arnáez Solís
David Conejo Moreno

DEDICATORIA.

A mis padres, por convertirme en la persona que soy.

Gracias por estar siempre.

Por mantener intacto ese cordón umbilical invisible que me llena de energía.

Gracias por no dejar de cuidarme nunca.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis. Gracias a la Dra. Martínez Biarge por su esfuerzo e implicación.

Gracias por dedicarme tu tiempo y por transmitirme ese cariño especial por las familias.

Gracias Dr. Arnáez, por tu talento. Por confiar en mí para hacer este trabajo y acompañarme en este largo camino.

Gracias Dr. Conejo por ser mi maestro. Por inculcarme esta pasión por la neuropediatría.

Gracias David por ser un referente para mí.

A mi hermana por estar siempre, haciendo que confíe en mí cuando se me olvida.

Gracias Luján por tu ayuda incondicional.

A mi familia por creer en mí y a los que ya no están; un gracias eterno por seguir cuidándome y guiándome.

A mis amigas que me dan la fuerza que necesito.

A mis compañeros del centro de salud que han asumido con una sonrisa la sobrecarga de trabajo para que yo tuviera más tiempo.

Al pilar, a los cimientos de esta tesis. Gracias a las familias de los pacientes por confiar, por lograr el avance científico para poder ayudar a otras familias. Por vuestra generosidad. Sin vosotros nuestro trabajo no tendría sentido.

A mis ojos, mis manos y mi voz. A mis hijas. Por darme alas, porque desde la inmadurez más madura habéis entendido la importancia de este trabajo. Por llenarme de energía y quererme. A vosotras, siempre.

Y en especial a ti, mi persona favorita. El que soporta mi peor versión. El que espera y aguanta. El que hace levantarme. Gracias, Víctor.

ABREVIATURAS

aEEG: Electroencefalograma integrado por amplitud.

ASQ-3: Cuestionario de edades y etapas.

AUC: Área bajo la curva

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad.

BPCI: Brazo posterior de cápsula interna.

CAT: Centro de atención temprana

CBCL: Child Behaviour Checklist.

Cg: Cognitivo.

CI: Cociente intelectual

CIT: Cociente intelectual total.

CIV: Cociente intelectual verbal.

ECR: Ensayos clínicos randomizados.

EEGc: Electroencefalograma convencional

EKG: Electrocardiograma

EHI: Encefalopatía hipóxico isquémica.

EN: Encefalopatía neonatal.

ENE: Enolasa neuronal específica.

FM: Motor fino.

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

GBT: Ganglios de la base-tálamos

GM: Motor grueso.

GMFCS: Global Motor Function Classification System.

GR: Gramos

HT: Hipotermia terapéutica.

IL: Interleucina

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LG: Lenguaje general.

LPM: Latidos por minutos.

MABC: Batería de Evaluación del Movimiento para Niños.

MCHAT: Cuestionario de Autismo en la Infancia-Modificado.

MT: Memoria de trabajo.

O2: Oxígeno.

PC: Punto de corte

PCI: Parálisis cerebral infantil.

PLT: Puntuación lesional total.

PPVT-III: Peabody Picture Vocabulary Test.

PREVIAS: Preverbal Visual Assessment.

RIC: Rango intercuartílico

RMc: Resonancia magnética craneal.

RN: Recién nacido.

RNAT: Recién nacido a término.

RNV: Recién nacido vivo.

RP: Razonamiento perceptivo.

SB: Sustancia blanca.

SBxGB: Producto de la sustancia blanca por ganglios de la base.

Se: Sensibilidad

SNC: Sistema nervioso central.

Sp: Especificidad

SNM: Signos neurológicos menores.

t^a: Temperatura.

TA: Tensión arterial.

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

TMM: Trastorno motor mínimo.

TMN: Tasa de mortalidad neonatal.

VP: Velocidad de procesamiento.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	14-70
------------------------	--------------

- 1.1. Encefalopatía hipóxico isquémica
 - 1.1.1. Definición
 - 1.1.2. Incidencia y magnitud del problema
 - 1.1.3. Fisiopatología y neuroprotección
 - 1.1.4. Hipotermia terapéutica
 - 1.1.5. Pruebas de neuroimagen
 - 1.1.6. Pronóstico
 - 1.1.6.1. Examen neurológico
 - 1.1.6.2. Electroencefalografía integrada por amplitud y/o EEG convencional
 - 1.1.6.3. Saturación regional de oxígeno cerebral
 - 1.1.6.4. Neuroimagen
 - 1.1.6.4.1 Ecografía cerebral
 - 1.1.6.4.2 Resonancia magnética craneal
 - 1.1.6.5. Biomarcadores
 - 1.1.6.6. Potenciales evocados
- 1.2. Seguimiento del neurodesarrollo
 - 1.2.1. Neurodesarrollo en la era prehipotermia
 - 1.2.2. Neurodesarrollo en los ensayos clínicos randomizados de hipotermia vs normotermia
 - 1.2.3. Neurodesarrollo en la etapa actual
 - 1.2.4. Neurodesarrollo en estudios realizados en España

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71-75
--	--------------

- 2.1. Justificación

- 2.2. Hipótesis
- 2.3. Objetivos
 - 2.3.1 Objetivo principal
 - 2.3.2 Objetivos secundarios

3. METODOLOGÍA

76-100

- 3.1. Tipo de estudio
- 3.2. Periodo de estudio y ámbito del mismo
- 3.3. Población a estudio
 - 3.3.1. Casos
 - 3.3.2. Controles
- 3.4. Evaluaciones
 - 3.4.1 Valoración de la encefalopatía y videofilmación
 - 3.4.2. Resonancia magnética
 - 3.4.3. Neurodesarrollo
 - 3.4.3.1. Anamnesis y exploración neurológica
 - 3.4.3.2. Test de neurodesarrollo aplicados
- 3.5. Variables a estudio
 - 3.5.1. Características perinatales
 - 3.5.2. Características de la resonancia magnética perinatal
 - 3.5.3. Características del electroencefalograma integrado por amplitud
 - 3.5.4. Características generales
 - 3.5.5. Exploración física
 - 3.5.6. Test de neurodesarrollo
 - 3.5.7. Definiciones evoluciones adversas
- 3.6. Análisis estadístico

3.7. Aspectos éticos

3.8. Financiación

4. RESULTADOS

101-160

4.1. Seguimiento neurológico de los pacientes con asfixia perinatal sin desarrollo de EHI

4.1.1. Antecedentes perinatales

4.1.2. Características generales

4.1.3. Exploración física

4.1.4. Test de desarrollo

4.1.4.1. Test Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III) y Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III)

4.1.4.2. Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) o Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC-IV) y Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2 (MABC-2)

4.1.4.3. Test de edades y etapas (ASQ-3)

4.1.4.4. Evaluación visual. Preverbal Visual Assessment (PreVias)

4.1.5. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)

4.1.6. Evoluciones adversas

4.2. Seguimiento neurológico de los pacientes con EHI leve.

4.2.1. Antecedentes perinatales

4.2.2. Características generales

4.2.3. Exploración física

4.2.4. Test de desarrollo

4.2.4.1. Test Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III) y Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III)

- 4.2.4.2. Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) o Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC-IV) y Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2 (MABC-2)
- 4.2.4.3. Test de edades y etapas (ASQ-3)
- 4.2.4.4. Evaluación visual. Preverbal Visual Assessment (PreVias)
- 4.2.5. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)
- 4.2.6. Evoluciones adversas
- 4.3. Seguimiento neurológico de los pacientes con EHI moderada y grave
 - 4.3.1. Antecedentes perinatales
 - 4.3.2. Características generales
 - 4.3.3. Exploración física
 - 4.3.4. Test de desarrollo
 - 4.3.4.1. Test Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III) y Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III)
 - 4.3.4.2. Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) o Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC-IV) y Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2 (MABC-2)
 - 4.3.4.3. Test de edades y etapas (ASQ-3)
 - 4.3.4.4. Evaluación visual. Preverbal Visual Assessment (PreVias)
 - 4.3.5. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)
 - 4.3.6. Evoluciones adversas
 - 4.3.7. Evolución del grupo con EHI moderada no enfriada
- 4.4. Relación de las herramientas pronósticas con el neurodesarrollo
 - 4.4.1. Hallazgos de resonancia magnética y neurodesarrollo
 - 4.4.2. Otras variables y su relación con el neurodesarrollo

5. DISCUSIÓN	161-202
---------------------	----------------

- 5.1. Seguimiento neurológico de los pacientes con asfixia perinatal sin EHI
- 5.2. Seguimiento neurológico de los pacientes con EHI leve
- 5.3. Seguimiento neurológico de los pacientes con EHI moderada y grave
- 5.4. Hallazgos de resonancia magnética y neurodesarrollo

6. CONCLUSIONES	203-205
------------------------	----------------

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	206-229
--------------------------------------	----------------

8. ANEXO	230-265
-----------------	----------------

- 8.1. Manejo durante las primeras horas de vida de pacientes con asfixia perinatal dentro de un programa multicéntrico
- 8.2. Exploración y filmación de pacientes con asfixia perinatal dentro de un programa multicéntrico
- 8.3. Consentimiento informado de los pacientes con asfixia perinatal
- 8.4. Consentimiento informado de los controles
- 8.5. Hoja informativa para las familias de los participantes en el estudio
- 8.6. Test de edades y etapas (ASQ-3)
- 8.7. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)
- 8.8. Test Preverbal Visual Assessment (PreVias)
- 8.9. Anamnesis y exploración neurológica

- 8.10. Aprobación del estudio por el comité de ética de investigación clínica del hospital coordinador (CEIC 1243)
- 8.11. Fundación Ernesto Sánchez-Villares (Nº FESV9/2014)
- 8.12. Fundación Burgos para la investigación de la salud
- 8.13. BECA 5º año de formación en Neurología Pediátrica concedida por la Sociedad Española de Neurología Pediátrica
- 8.14. Comunicación premio en la XL reunión anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Encefalopatía hipóxica isquémica

1.1.1. Definición

La asfixia perinatal puede definirse como la agresión producida al feto o al recién nacido (RN) alrededor del momento del parto por la disminución de oxigenación sanguínea y/o la falta de perfusión tisular adecuada⁽¹⁾. Sin embargo, el término asfixia perinatal es un término objeto de debate, sin tener a día de hoy una definición universalmente aceptada⁽²⁾. Algunos autores sustituyen el concepto asfixia perinatal por evento hipóxico isquémico⁽³⁾ para referirse a acontecimientos agudos, alrededor del parto, capaces de dañar un feto neurológicamente intacto, recomendándose no usar este término a menos que haya evidencia clara de causalidad relacionada con el parto⁽⁴⁾. Los marcadores de una asfixia perinatal tienden a dividirse según el momento de su influencia en: marcadores prenatales, marcadores neonatales intraparto y marcadores neonatales posparto⁽⁵⁾. En general, se acepta que los signos neonatales que se utilizan como marcadores compatibles con una asfixia perinatal son: puntuación de Apgar ≤ 5 a los 5/10 minutos de vida, acidosis perinatal ($\text{pH} < 7$ y/o déficit de bases ≥ 12), evidencia de daño cerebral agudo compatible con lesión hipóxica isquémica observada por neuroimagen o presencia de insuficiencia orgánica multisistémica compatible con encefalopatía hipóxica isquémica (EHI)⁽⁶⁾. De forma práctica, habitualmente se establece un diagnóstico presuntivo de asfixia perinatal cuando un recién nacido presenta al nacimiento alguno de los siguientes hallazgos: gasometría de cordón patológica (pH menor a 7,10⁽⁷⁾, déficit de bases > 16) y/o Apgar a los 5 o 10 minutos menor de 5, y/o necesidad de reanimación avanzada (presión positiva prolongada, intubación, masaje cardíaco). En algunos casos, estos hallazgos vendrán precedidos de un evento de alarma como alteración del registro cardiotocográfico, o “centinela” como desprendimiento de placenta, rotura uterina, transfusión feto-materna, etc.

La mayoría de los RN que nacen con los datos que acabamos de referir, y por lo tanto con diagnóstico presuntivo de asfixia perinatal, se recuperarán en los siguientes minutos, quedando el suceso en un evento transitorio que no tendrá repercusión ulterior. Sin embargo, si tras un evento hipóxico isquémico, aparecen de forma inmediata y mantenida en las siguientes horas signos neurológicos caracterizados por disminución del nivel de conciencia y de la capacidad de despertar, asociando depresión respiratoria, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, alteración en los reflejos y, a veces, convulsiones, estaremos ante una EHI⁽⁷⁾.

Hay autores, como Dammann et al⁽⁸⁾ que han preferido hablar de encefalopatía neonatal (EN), desterrando el término de EHI, para así evitar cuestiones médico-legales a nivel obstétrico-neonatal. Además, refieren que el hecho de atribuir una encefalopatía a una causa hipóxico isquémica no probada, dificulta el estudio de otras posibles causas de EN, creando obstáculos al estudio del daño cerebral perinatal no relacionado con la hipoxia-isquemia. Refieren además que sólo se podría hablar de hipoxia-isquemia en aquellos experimentos controlados con animales en los que se pueda probar esta causa efecto. A pesar de que necesitemos definiciones homogéneas⁽⁹⁾, creemos al igual que otros autores, que cuando un recién nacido cumple los criterios referidos alrededor del parto y manifiesta encefalopatía, es muy razonable establecer el diagnóstico presuntivo de EHI⁽⁷⁾. En cualquier caso, la EHI es la causa más frecuente de EN^(10, 11), alcanzando hasta el 80% en algunas series⁽¹²⁾.

Una vez identificada la EHI para clasificar su gravedad se han diseñado diferentes escalas. La mayoría de las escalas son nominales y establecen 3 categorías de gravedad: leve, moderada o grave. Una dificultad para la categorización de los pacientes es que la mayoría de las escalas no tienen una definición operativa de los diferentes ítems que las constituyen⁽¹³⁾.

El primer examen desarrollado fue la escala de Sarnat⁽¹⁴⁾ (Tabla 1). Sin embargo, dada su complejidad la mayoría de los estudios utilizan versiones modificadas de este esquema para

clasificar la gravedad de la EHI⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. En nuestro país, una de las escalas modificadas más extendidas es la propuesta por el Dr. García-Alix (Tabla 2)⁽¹⁸⁾.

Tabla 1. Escala original de Sarnat⁽¹⁴⁾

	Estadio 1 LEVE	Estadio 2 MODERADA	Estadio 3 GRAVE
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letargia	Estupor
Neuromuscular			
Tono	Normal o hipertonia	Hipotonía leve	Flacidez
Postura	Leve flexión distal	Severa flexión distal	Descerebración intermitente
Reflejos miotáticos	Aumentados	Aumentados	Disminuidos/ausentes
Mioclónías	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejos			
Succión	Débil	Débil/ausente	Ausente
Moro	Fuerte	Débil/incompleto	Ausente
Oculovestibular	Normal	Hiperactivo	Débil/ausente
Tónico-cervical	Leve	Fuerte	Ausente
Función Autonómica			
	Simpática	Parasimpática	Ambas deprimidas
Pupilas	Midriasis	Miosis	Medias/poco reactivas
Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Secreción vía aérea	Escasa	Profusa	Variable
Movilidad GI	No disminuida	Aumentada	Variable
Convulsiones	No	Común: focal o multifocal	Poco común salvo descerebración
EEG			
Precoz	Normal	Bajo voltaje	
Tardío	Normal	Patrón periódico	Patrón periódico e isoeletricos
Convulsiones	Normal	Focales	Isoeléctrico
Duración	<24 horas	2 a 14 días	Horas a semanas

GI: gastrointestinal.

Tabla 2. Escala de García-Alix⁽¹⁸⁾

No Encefalopatía

Leve

- Hipotonía predominio proximal superior
- Hiperexcitabilidad (temblor, sacudidas, mirada hiperalerta)
- Reflejos tendinosos exagerados

Moderada

- A)** Letargia o estupor moderado
 - Hipotonía generalizada de distribución proximal superior
 - Reflejos tendinosos disminuidos
 - Reflejos primitivos débiles (succión, prensión palmar y plantar)
- B)** Letargia o estupor moderado y convulsiones [aisladas (≤ 1 /hora) o repetitivas (≥ 2 /hora)]

Grave

- A)** Coma o estupor severo, hipotonía generalizada, estatus epiléptico
 - B)** Signos de disfunción del tronco (oculocefálico patológico, inexpresividad facial al estímulo doloroso, succión ausente)
-

1.1.2. Incidencia y magnitud del problema

Se calcula que en torno a 4 millones de recién nacidos en todo el mundo fallecen en las primeras 4 semanas de vida⁽¹⁹⁾, representando el 38% de todas las muertes que ocurren en menores de 5 años⁽²⁰⁾. De estas muertes en el primer mes de vida, tan solo el 1% ocurre en países con ingresos altos, donde la tasa de mortalidad neonatal (TMN) es de 4 por cada 1000 recién nacidos vivos (RNV)⁽²⁰⁾; mientras que el 99% restante ocurre en países con ingresos bajos-medios en los cuales la TMN se calcula estar en torno a 33 por cada 1000 RNV⁽²⁰⁾. Estas cifras se ven influidas por la cobertura sanitaria y la proporción de partos que tienen lugar en un centro sanitario, siendo la asistencia cualificada y los partos institucionalizados más bajos en los países con TMN mayores⁽²⁰⁾.

En el período neonatal es considerable la variación en el riesgo diario de muerte, siendo este riesgo muy alto en las primeras 24 horas después del nacimiento⁽²⁰⁾. Dentro de las causas que generan estas muertes a nivel mundial, la asfixia perinatal se encuentra en tercer lugar tras las infecciones y los partos prematuros⁽²⁰⁾. Sin embargo, el riesgo de morir por las consecuencias generadas tras una asfixia perinatal es proporcional a la TMN del país, siendo ocho veces mayor para los RN que nacen en países con TMN muy altas⁽²⁰⁾. Las condiciones en las que se realiza un parto generan una gran carga mundial de enfermedad, secundaria sobre todo a la mortalidad que genera en los países con ingresos bajos⁽³⁾.

Diferentes estudios realizados a nivel mundial en 2010 estimaron que las muertes neonatales relacionadas con el parto se encuentran en torno a 500.000-700.000⁽²¹⁻²³⁾. En un metaanálisis publicado por Lee et al⁽³⁾ en el que se incluyeron datos a nivel mundial desde 1980 hasta 2010 se calculó que, de 125.000.000 recién nacidos en el mundo, sobre 1.150.000 RNV (0,89-1,60) desarrollan EN asociada a eventos relacionados con el parto. De estos casos de EN, 686.000 fueron varones y 466.000 mujeres. El 96% de estos nacimientos fueron en países con ingresos medios-bajos, pudiendo estar estas tasas infraestimadas al nacer gran parte de los RN fuera del ámbito hospitalario. La incidencia global de EN, según este metaanálisis, fue de 8.5/1000 RNV, variando las cifras al dividirla por TMN de cada país (Tabla 3).

Tabla 3. Incidencia de encefalopatía neonatal en relación al parto en diferentes países según la tasa de mortalidad neonatal⁽³⁾

	NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3
TMN	<5/1000 RNV	5-15/1000 RNV	≥15/1000 RNV
Incidencia	1.60/1000 RNV	4.66/1000 RNV	12.10/1000 RNV
Rango	0.68-3.75/1000	1.44-10.20/1000	3.64-26.51/1000

RNV: recién nacidos vivos; TMN: tasa de mortalidad neonatal.

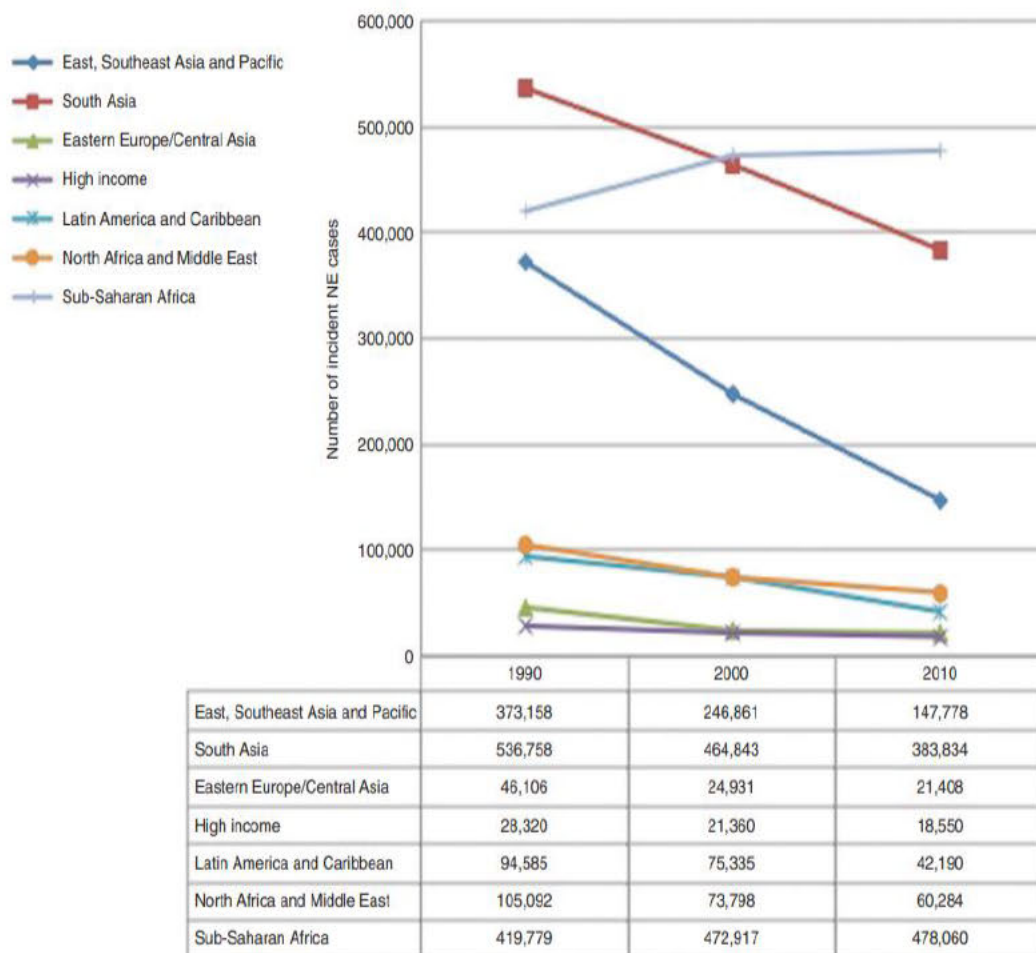
Al examinar la tendencia de la incidencia de la EN desde 1990 a 2010, se observó una disminución de la incidencia global (Tabla 4). Además, se observó que la incidencia había disminuido en todas las regiones salvo en África subsahariana donde esta había aumentado (Tabla 5).

Tabla 4. Tendencia mundial global de la EN desde 1990-2010⁽³⁾

	Año 1990	Año 2000	Año 2010
Casos de EN a nivel mundial	1.604.000	1.380.000	1.152.000
Incidencia global	11.7/1000 RNV	10.6/1000 RNV	8.5/1000 RNV

EN: encefalopatía neonatal; RNV: recién nacidos vivos.

Tabla 5. Tendencias temporales estimadas en casos incidentes de encefalopatía neonatal por región entre 1990-2010⁽³⁾

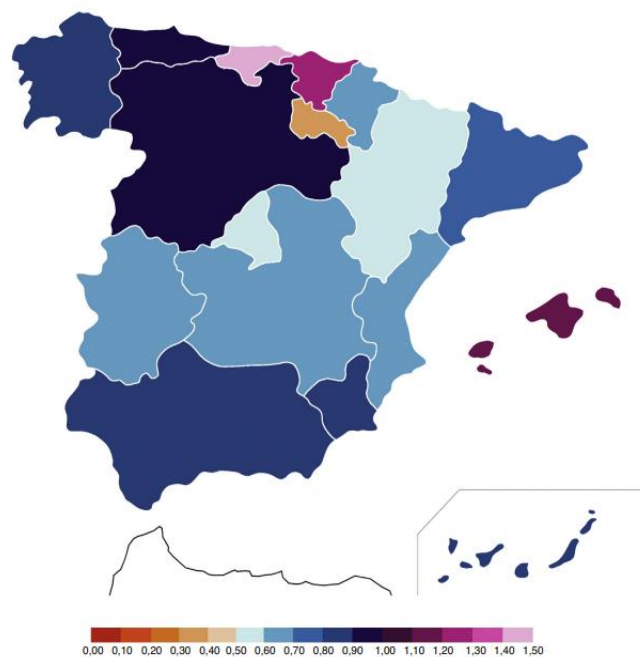


En cuanto a la incidencia en España, se han realizado diferentes registros para el cálculo de la incidencia de la EHI nacional.

En uno de los estudios⁽²⁴⁾ realizado en un hospital terciario entre el año 2000 y 2008, la incidencia global de EHI fue de 1,088 por cada 1000 RNV, siendo la incidencia de EHI moderada-grave de 0,49 por cada 1000 RNV. La prevalencia de la EHI global supuso 5,13 por cada 1000 neonatos ingresados, mientras que la prevalencia de la EHI moderada-grave fue de 2,42 por cada 1000 RNV; lo que supuso un promedio de 5-6 pacientes al año. La incidencia de EHI global encontrada fue similar a la referida por otros estudios europeos similares^(11, 25, 26).

En otro estudio nacional⁽²⁷⁾ en el que participaron 90 unidades neonatales de nivel III se observó que la incidencia de EHI moderada-grave recogida en el periodo 2012 a 2013 fue homogénea entre las diferentes Comunidades Autónomas españolas con una incidencia global de 0,77/1000 RNV. En la figura 1 se recoge la distribución por Comunidades Autónomas.

Figura 1. Incidencia de RN con EHI moderada-grave en el periodo de estudio 2012-2013. Los datos se expresan en diagnósticos de EHI moderada-grave por cada 1.000 recién nacidos vivos. Cantabria no incluye datos de 2012, por lo que la tasa es la correspondiente al año 2013⁽²⁷⁾



En cuanto a la repercusión en términos de salud, no sólo debe tenerse en cuenta la mortalidad que esta entidad genera, también es importante reseñar la carga de enfermedad mundial que se produce entre los supervivientes. En un estudio realizado en 2010 en el que se recogen 1.152.000 RN con encefalopatía neonatal en relación al parto se estimó que sobre 287.000 RN fallecieron durante el primer mes de vida; de los 865.000 supervivientes en torno a 233.000 sobrevivieron con discapacidad moderada-grave y 181.000 con discapacidad leve⁽³⁾.

En la tabla 6 se recogen las diferentes secuelas que un niño con EHI puede desarrollar y las consecuencias que provoca esta enfermedad sobre el neurodesarrollo. Todas estas consecuencias médicas e implicaciones a nivel familiar, social y legal hacen que la EHI sea un problema socio-sanitario muy relevante y que genera gran interés.

Dada toda la afectación que acontece a distintos niveles tras una EHI, es importante la creación de programas de seguimiento formados por equipos multidisciplinares en el que se consiga un abordaje integral de los diferentes problemas que puedan ir apareciendo en estos pacientes⁽²⁸⁾. En la tabla 6 se citan los diferentes profesionales que intervienen en los distintos problemas que pueden aparecer en los pacientes con EHI.

La EN genera uno de los índices AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) más altos dentro del ranking de diferentes patologías, ya que el RN afecto de discapacidad secundaria a EHI tiene toda su vida por delante. Se han estimado 50,2 millones de AVAD en todo el mundo en 2010, secundario a la EN relacionada con el parto⁽²²⁾, teniendo el sur de Asia y África Subsahariana la mayor carga mundial en 2010⁽²²⁾.

Además, tras la prematuridad, la EHI es la patología neonatal que conlleva un mayor número de años de vida perdidos (YLLs) y años de vida vividos con discapacidad (YLDs)⁽²⁹⁾.

Tabla 6. Principales secuelas del paciente con EHI

	Prevalencia/Descripción	Intervención
Problemas mayores		
PCI	El pronóstico suele venir determinado por el daño ganglio-talámico. En general, los niños con lesiones aisladas en núcleos de la base y tálamos suelen tener formas de PCI discinéticas con GMFCS II-IV. Lesiones muy extensas en ganglios basales-tálamos, especialmente si se acompañan de daño en la SB, se asocian con más frecuencia a PCI espástica y a afectación funcional grave (GMFCS IV-V).	Neuropediatría Neonatología Traumatología Rehabilitación Fisioterapia Terapia ocupacional Unidad del dolor
Discapacidad intelectual	Se estima que un 25-35% de los niños con EHI moderada-grave presentan retraso cognitivo, cifras similares a la prevalencia global de PCI (pudiendo ser estas cifras secundarias a la discapacidad motora más que a un déficit intelectual en sí, debido al uso de test no aptos para esta población con problemas motores). Sin embargo, el retraso cognitivo y las dificultades del aprendizaje tras la EHI son más frecuentes de lo que se pensaba y se presentan incluso sin PCI.	Neonatología Neuropediatría Servicios sociales Servicios educativos
Epilepsia	Se calcula que entre un 10-20% del total de niños con EHI presentarán crisis a lo largo de la infancia. Suele aparecer en el primer año de vida (50% de los casos), aunque puede retrasarse hasta los 5-10 años.	Neuropediatría Neurofisiología
Trastorno de la alimentación	La prevalencia de estos problemas no es conocida, pero parecen afectar a un número significativo de estos niños y está relacionada con la gravedad del trastorno motor. Presenta graves consecuencias ya que contribuye a la malnutrición.	Logopedia especialista en praxias orofaciales Gastroenterología y Nutrición pediátrica
Alteraciones en la función visual	El mayor riesgo de discapacidad visual lo presentan los niños con lesiones graves en núcleos de la base-tálamos y/o con lesiones extensas en la SB.	Oftalmología pediátrica
Pérdida auditiva	La frecuencia de este problema se estima alrededor de un 5%. La mayoría de los niños con pérdida auditiva tienen también alteraciones significativas en otras áreas de su desarrollo.	Otorrinolaringología pediátrica

Problemas menores		
Alteraciones motoras leves	Se presenta en un 10-20% de los niños con EHI leve o moderada y lesiones leves en núcleos de la base-tálamos.	Terapia ocupacional
Trastorno del lenguaje	Muy prevalente en niños con PCI secundaria a lesión en los núcleos de la base-tálamo. La alteración oromotora que presentan estos pacientes produce disartria.	Logopedia Rehabilitación orofacial Comunicación alternativa
Trastornos neuropsicológicos y de la memoria	Especialmente en niños con EHI leve a partir de los 2 años.	Neuropsicología Psiquiatría infantil Recursos socio-educativos
Trastornos conductuales	A partir de los 2 años, los niños con antecedentes de EHI leve y RM normal o daño aislado en SB, tienen mayor incidencia de alteraciones conductuales y sociales; especialmente problemas de inatención, hiperactividad y agresividad.	Neuropsicología Psiquiatría infantil Psicología Recursos socio-educativos
Problemas emocionales	Mayor incidencia de trastornos de ansiedad.	Neuropsicología Psiquiatría infantil

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; PCI: parálisis cerebral infantil; SB: sustancia blanca.

1.1.3. Fisiopatología y neuroprotección

La fisiopatología de la EHI está ampliamente estudiada y se conocen bastante bien sus mecanismos de daño⁽³⁰⁻³³⁾. La variedad más común de lesión neuronal resultante de la agresión hipóxico isquémica en el RN a término es la necrosis neuronal selectiva⁽³¹⁾.

El cese del flujo sanguíneo inicia una cascada de eventos que incluyen la disminución del suministro de oxígeno y glucosa al cerebro con activación del metabolismo anaerobio y elevación del ácido láctico⁽³⁴⁾.

La muerte neuronal ocurre en dos fases principales: la muerte celular primaria y la muerte neuronal retardada o secundaria⁽³¹⁾.

El daño celular primario tiene una duración de 6 horas. En este tiempo se activa una cascada de eventos perjudiciales secundarios a la privación celular de oxígeno y glucosa, conllevando el agotamiento de las reservas energéticas con pérdida de la función mitocondrial^(30, 31), especialmente en aquellos tejidos dependientes del metabolismo aerobio como es el sistema nervioso central. Todo esto conlleva la imposibilidad de mantener la homeostasis celular con una pérdida del intercambio iónico.

Durante el fallo primario hay varios mecanismos relacionados con la muerte neuronal:

- La despolarización celular secundaria a la hipoxia genera una entrada de sodio y menor salida de potasio en la célula. Esto genera grandes cambios en el gradiente electroquímico, favoreciendo la entrada de agua y otros cationes que conducen a un edema celular, que si es severo provoca lisis celular⁽³⁵⁾.

- La desregulación de la homeostasis del calcio es uno de los mecanismos fisiopatológicos principales del daño hipóxico-isquémico⁽³⁶⁾. El aumento del calcio intracelular es debido por un lado, a la entrada excesiva de calcio debido a la activación de canales iónicos dependientes de voltaje y asociados a neurotransmisores. Por otro, a un déficit de salida secundaria a la hipoxia al fallar la bomba sodio-calcio dependiente de energía⁽³¹⁾. El exceso de calcio se convierte en mediador de exotoxicidad que lleva a la muerte celular a través de la activación de lipasas, proteasas y endonucleasas⁽³⁷⁾.

El glutamato también participa en la acumulación de calcio intracelular. El exceso extracelular de glutamato es debido a la falta de recaptación dependiente de energía y a la liberación excesiva de este, secundaria a la despolarización de la membrana. Esta acumulación contribuye al edema celular agudo pero también al exceso de calcio intracelular⁽³⁸⁾.

Así, durante el daño hipóxico-isquémico, se produce acumulación de glutamato que conduce a la sobreestimulación de los receptores de glutamato postsinápticos. Esto conlleva una elevación de los niveles de calcio intracelular provocando la activación de la apoptosis celular⁽³⁹⁾.

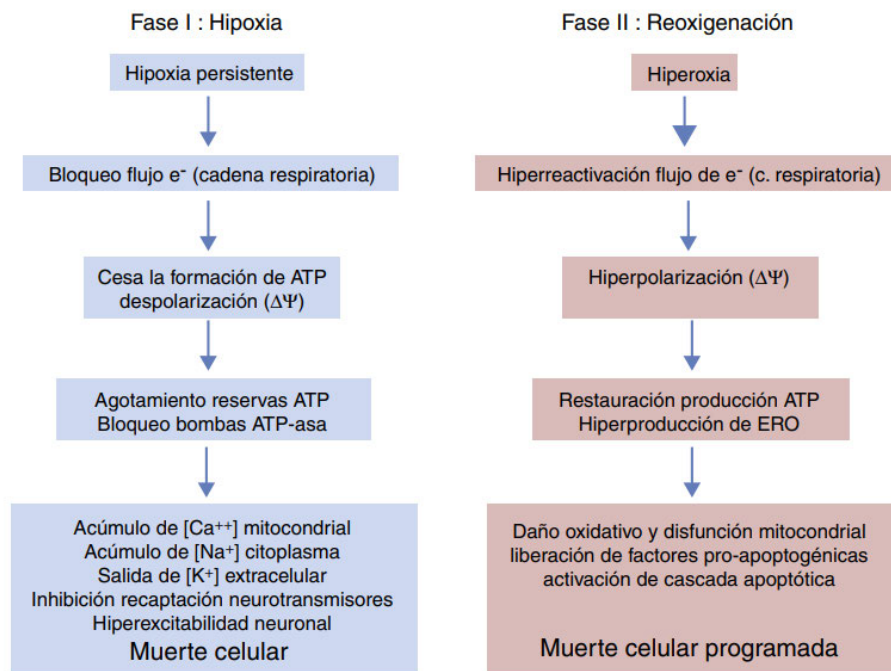
La liberación de radicales libres genera daño irreversible, teniendo además el cerebro inmaduro un sistema de defensa insuficiente contra estos⁽³⁰⁾. Además, la formación de radicales libres puede causar desestructuración de las mitocondrias y bloquear la generación de energía⁽³²⁾. Cuando el insulto es intenso los radicales libres pueden activar genes específicos que llevan a la muerte celular programada mediante apoptosis.

Además del daño celular primario, donde hay una muerte celular por fracaso energético, existe una segunda fase entre las 6-48 horas⁽³²⁾. Esta fase se denomina muerte celular programada o muerte retardada^(31, 32). Entre ambas fases existe una fase de reperfusión en la cual se restablece la circulación cerebral y la oxigenación al final del insulto hipóxico-isquémico.

Así, el deterioro inducido por la hipoxia se resuelve al menos parcialmente en aproximadamente 30-60 minutos⁽⁴⁰⁾. Esta fase va seguida de la muerte celular programada o muerte retardada que incluye diferentes mecanismos de muerte celular como la excitotoxicidad, empeoramiento de la función mitocondrial y aumento del estrés oxidativo. Todos estos cambios conducen a una tercera fase⁽³²⁾ que puede durar días, semanas e incluso meses. Esta tercera fase está caracterizada por la activación de la cascada apoptótica y la presencia de inflamación y las acciones citotóxicas de la microglía activada^(31, 41). La microglía es una célula inmune del cerebro capaz de responder ante situaciones adversas generando una inflamación masiva con una secundaria neurodegeneración. La activación de la cascada inflamatoria juega un papel esencial en el daño del cerebro inmaduro⁽³⁰⁾.

Las estructuras más susceptibles de daño neuronal son zonas con menor circulación y zonas con alta demanda metabólica y alta población de neuronas excitatorias⁽³⁰⁾. En la figura 2 se recogen los periodos evolutivos de la EHI⁽³²⁾.

Figura 2. Periodos evolutivos de la EHI⁽³²⁾



Como se ha descrito previamente hay neuronas que pueden morir durante el evento isquémico o fase primaria. Sin embargo, otras neuronas pueden recuperarse al menos parcialmente del insulto primario tras la fase de reperfusión en una fase "latente", solo para morir horas o incluso días después en la llamada muerte celular secundaria o retardada^(33, 40). Así, el final de la fase latente se ve marcado por una hiperperfundión que contrasta con el fallo progresivo del metabolismo oxidativo que da paso al fallo mitocondrial tan característico del fallo energético secundario⁽⁴²⁾.

Esta fase latente constituye el "periodo de ventana terapéutica" donde una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral⁽⁴²⁾.

La fase latente se describe como una fase tranquila, silenciosa, con una actividad eléctrica disminuida y una fase de reducción de consumo del oxígeno cerebral⁽⁴³⁾.

Cuando finaliza la fase latente se inicia un deterioro secundario que se extiende durante horas-días⁽⁴⁰⁾. En modelos animales se ha observado que presentar una EHI más grave se correlaciona con una fase latente más corta, fallo energético secundario más importante y mayor muerte neuronal⁽⁴⁴⁾.

La neuroprotección, resultante del descenso de la temperatura mediante hipotermia moderada sostenida en un cerebro inmaduro que ha sufrido una asfixia perinatal, se consigue gracias a diferentes efectos neuroprotectores^(32, 33, 41, 42, 45):

1. Reducción del metabolismo cerebral: La hipotermia disminuye el metabolismo cerebral, lo que ayuda a preservar la energía celular y reduce la demanda de oxígeno en el cerebro, protegiendo así a las células cerebrales del daño causado por la falta de oxígeno.
2. Disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios: estos neurotransmisores, como es el glutamato, están implicados en la excitotoxicidad y la muerte celular. Al limitar la excitación excesiva de las células cerebrales se puede prevenir el daño cerebral adicional.
3. Reducción de la inflamación: La hipotermia tiene propiedades antiinflamatorias y reduce la respuesta inflamatoria tras la lesión cerebral, suprimiendo la activación de la microglía entre otros. Esto ayuda a limitar el daño causado por la inflamación y la liberación de sustancias inflamatorias en el cerebro.
4. Estabilización de la barrera hematoencefálica: La hipotermia ayuda a preservar la integridad de la barrera hematoencefálica que es vital para proteger el cerebro de sustancias y células dañinas que pueden ingresar desde la circulación sanguínea.

5. Prevención de la cascada de daño celular: La hipotermia puede interrumpir la cascada de eventos que conducen a la muerte celular después de una lesión cerebral. Esto incluye la disminución de la producción de radicales libres, la inhibición de la apoptosis y la protección de las mitocondrias.

6. La hipotermia disminuye la actividad epileptiforme en la fase latente precoz.

1.1.4. Hipotermia terapéutica

Durante el siglo XX se empiezan a conocer estudios en animales de terapias neuroprotectoras tras una asfixia perinatal⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, no es hasta la llegada del siglo XXI cuando aparecen varios ensayos clínicos que demuestran que la reducción de la temperatura cerebral en 3-4 °C, mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, iniciado antes de las 6 horas de vida y mantenido 72 horas, constituye una intervención eficaz y segura. La HT es capaz de disminuir la mortalidad⁽⁴⁷⁾ y aumentar la supervivencia sin secuelas^(47, 48) además de reducir el grado de discapacidad tanto en etapas precoces^(15, 47, 48) como en edades más tardías⁽⁴⁹⁾.

En un metaanálisis publicado por Jacobs et al⁽⁴⁵⁾ en el que se incluyen 1500 RN a término y pretérmino tardío con EHI moderada-grave provenientes de 11 ensayos controlados aleatorios para determinar el efecto de la hipotermia, se observó una disminución del conjunto mortalidad-discapacidad grave en aquellos RN tratados con hipotermia en comparación con niños no enfriados. Es importante destacar que la mortalidad disminuyó sin aumentar la discapacidad grave entre los supervivientes⁽⁴⁵⁾. Este dato ya había sido observado en metaanálisis previos⁽⁵⁰⁾.

En cuanto al número de pacientes con EHI moderada-grave que se necesitan tratar (NNT) para prevenir un resultado adverso (mortalidad o discapacidad grave) se sitúa entre 5-10

RN⁽⁴⁵⁾. Al dividirlo por el grado de EHI; se observó un NNT de 7 en RN con EHI grave y NNT de 6 en el grupo EHI moderada^(45, 50). Al analizar las secuelas de forma independiente, no se observó una disminución significativa en la mortalidad, ni en la discapacidad en aquellos RN tratados con enfriamiento selectivo de la cabeza. Sin embargo, sí se observó una disminución significativa de estas secuelas por separado en los RN que recibieron enfriamiento corporal⁽⁴⁵⁾.

Un estudio posterior⁽⁵¹⁾ analizó si el enfriamiento durante 120 horas o a una temperatura de 32,0 °C mantenía los resultados favorables tanto en la supervivencia como en la discapacidad. Sin embargo, el estudio, que tuvo que ser suspendido, concluyó que los RN a término con EHI moderada-grave, el enfriamiento durante más de 72 horas y/o a menos de 33,5 °C, no redujo la muerte o la discapacidad moderada o grave a los 18 meses de edad.

Además, se observó que aquellos que se enfriaban 120 horas presentaban mayores tasas de mortalidad ($p=0,04$) que los enfriados 72 horas.

Se han estudiado diferentes eventos adversos que pueden aparecer durante el tratamiento con HT. Sin embargo, al comparar estos efectos en RN con HT y sin ella, no se ha encontrado aumento de la incidencia de efectos adversos en el grupo con HT⁽⁵²⁾. Los beneficios encontrados tanto en la supervivencia como en el neurodesarrollo superan los posibles efectos adversos a corto plazo⁽⁴⁵⁾.

Los efectos de la HT fueron claros desde el inicio de los primeros ensayos clínicos randomizados. Estos estudios demostraron una reducción en el riesgo de muerte o discapacidad grave del neurodesarrollo con un aumento en la tasa de supervivencia con función neurológica normal tanto en EHI moderada como en EHI grave. La evidencia fue tan significativa que algún ensayo tuvo que ser terminado prematuramente debido a las preocupaciones éticas sobre el grupo control al que no se le ofrecía HT⁽⁵⁰⁾.

En este estudio, publicado en 2010 por Simbruner et al⁽⁵²⁾, se realizó un análisis de sensibilidad asumiendo un escenario extremo en el que todos los recién nacidos perdidos en el seguimiento en el grupo de hipotermia estaban afectados por el resultado primario (muerte o discapacidad grave a los 18-21 meses) y todos los recién nacidos perdidos en el seguimiento en el grupo de normotermia estaban sin afectar. Sin embargo, pese al escenario extremo, la evidencia siguió siendo favorable en el grupo de hipotermia⁽⁵²⁾.

Así, la EHI es una urgencia neurológica neonatal con efectos deletéreos para el recién nacido a corto y largo plazo. Sin embargo, la HT ha demostrado ser una intervención terapéutica eficaz y segura, por lo que debe ser ofrecida a todos los RN con EHI moderada-grave. Hay que tener en cuenta que no todos los RN nacen en hospitales terciarios con acceso a HT, siendo la EHI una urgencia tiempo-dependiente donde el tratamiento con HT es eficaz siempre y cuando se inicie en las primeras 6 primeras horas de vida (ventana terapéutica). Todo esto hace que sea necesario la creación de protocolos para la rápida y correcta actuación en caso de encontrarnos ante un RN asfíctico⁽⁵³⁾.

Todo lo anterior exige una rápida coordinación entre el hospital emisor, así como un sistema de transporte organizado con personal entrenado y dotado de equipos tecnológicos adecuados y la existencia de guías estrictas que permitan el traslado al centro de referencia lo más rápido posible con la seguridad adecuada y en las mejores condiciones clínicas⁽⁵³⁾.

En aquellos hospitales que no cuentan con HT será necesario iniciar hipotermia pasiva durante el transporte del RN con EHI al centro de referencia⁽⁴²⁾. La HT pasiva suele conseguirse apagando las fuentes exógenas de calor siendo en raras ocasiones la necesidad de ventiladores o bolsas de gel frío⁽⁴²⁾.

En un estudio realizado en una región española entre 2009 y 2013, se observó que de todos los RN con asfixia perinatal que fueron trasladados al hospital de referencia en hipotermia

pasiva, el 84% mantuvo una temperatura óptima (33 °C-35 °C) sin necesidad de fuentes externas de frío, el 16% necesitó un dispositivo externo de calor para evitar el sobreenfriamiento y tan solo un RN que presentaba fiebre precisó ser enfriado con bolsas de agua fría⁽⁵⁴⁾.

A la hora de analizar la t^a durante el transporte y la llegada al hospital receptor se encontraron diferencias según el grado de EHI, manteniendo los niños con EHI grave t^a más bajas durante el transporte (mediana: 33,7 °C +/- 1,5) que los EHI moderados (mediana: 34,3 °C +/- 0.8) y los niños con EHI leve (mediana: 35,3 °C +/- 0.9)⁽⁵⁴⁾. Los niños con EHI grave presentaron más riesgo de sobreenfriamiento⁽⁵⁴⁾. La t^a de salida del hospital de referencia y la de llegada al centro receptor con HT se mantuvo constante, salvo en los niños con EHI leve⁽⁵⁴⁾.

En un estudio realizado en Suiza⁽⁵⁵⁾ se compararon, de forma retrospectiva, las diferentes formas de HT que había recibido una cohorte de pacientes con EHI durante 5 años. De los 150 pacientes enfriados, el 18% usaron HT activa, frente al resto que usaron HT pasiva (23% sin uso de fuentes externas y 59% con uso de bolsas frías). Se concluyó que el método de enfriamiento pasivo mostró más variación y fluctuación de la temperatura con más episodios de sobreenfriamiento, mientras que con la HT activa se mantuvo una temperatura más estable. Además, el enfriamiento pasivo requirió significativamente más intervenciones de enfermería, especialmente el enfriamiento pasivo con fuentes externas. Por lo tanto, la HT pasiva parece ser adecuada para iniciar el enfriamiento, mientras que los métodos de HT activa parecen ofrecer un mejor control de la temperatura con una mínima intervención de enfermería y, por lo tanto, se prefieren para el mantenimiento de la hipotermia terapéutica⁽⁵⁵⁾.

Los tipos de HT activa más usados actualmente son: hipotermia moderada corporal total y la hipotermia cerebral selectiva. El mecanismo de acción de la HT moderada corporal total se basa en equipos por los que circula el agua o fluidos de enfriamiento hasta llegar a un colchón o manta de envoltura corporal que permite enfriar y calentar al paciente.

La HT cerebral selectiva, por el contrario, consta de una pantalla control, una unidad de enfriamiento y el gorro de HT por el que circula el agua entre 8 °C-20 °C para mantener la t^a rectal a 34 °C-35 °C. Durante el tratamiento con HT cerebral selectiva, el neonato permanece bajo calor radiante con servocontrol de t^a hepática a 37 °C. En la tabla 7 se destacan las principales características de ambos modos de enfriamiento.

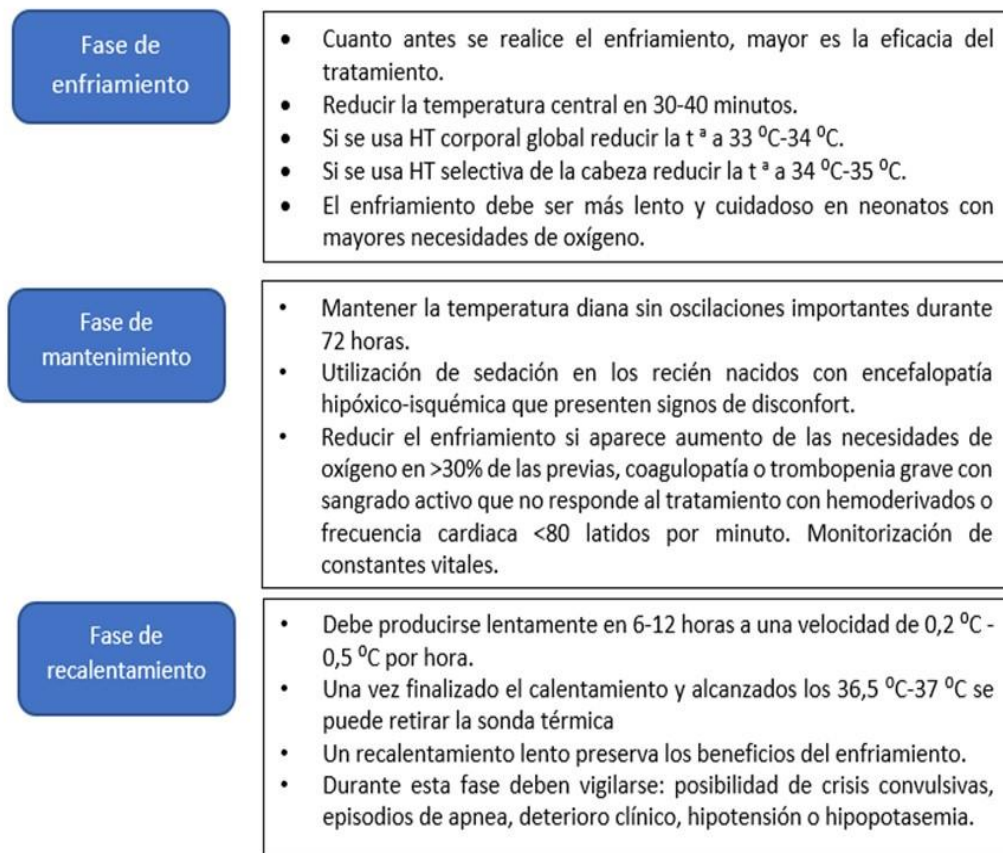
Tabla 7. Principales características de ambos modos de enfriamiento⁽⁴²⁾

	Hipotermia moderada corporal total	Hipotermia cerebral selectiva
Marcas comerciales	Tecotherm TS med 200® Blanketrol® Criticool® Tecotherm-Servo® MTRE Criti-cool®	Olympic Medical Cool Care System
Ventajas	Permite monitorización con electroencefalograma. Colocación en pacientes con traumatismo craneal	Menos efectos secundarios a nivel sistémico
Uso	Sencillo	
Coste	Menor	Mayor
Servocontrol de temperatura	Sí	Hepático

En nuestro entorno en el año 2011, la Sociedad Española de Neonatología publicó la guía de estándares generales para la aplicación clínica de la HT en el recién nacido con EHI⁽⁴²⁾. En ella se realizan las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento con HT.

Estas recomendaciones se dividen en tres fases: fase de enfriamiento, fase de mantenimiento y fase de recalentamiento (Figura 3).

Figura 3. Fases de actuación de la HT



Como se ha dicho, la HT está indicada en el paciente con EHI moderada-grave, si bien en el momento actual existe controversia sobre su indicación en la EHI leve.⁽¹³⁾ Existen algunos estudios que reflejan la existencia de un porcentaje de estos niños con alteraciones en el neurodesarrollo si bien en el momento actual no está claro el balance coste-beneficio de indicar HT en este grupo de neonatos con EHI leve⁽¹³⁾. Aunque aparentemente la utilización de HT no conlleva efectos secundarios significativos, no es despreciable su efecto sobre la frecuencia cardíaca (bradicardia) o las plaquetas (plaquetopenia), así como las consecuencias de indicar sedación en estos pacientes con la consiguiente intubación en muchos casos, así como la necesidad de canalización de vía central y de monitorización invasiva⁽⁵⁶⁾.

Sin duda, en ocasiones la diferencia entre la EHI leve y la EHI moderada puede ser difícil ya que la EHI no es algo categórico, sino más bien un continuo de signos neurológicos, siendo a veces difícil su clasificación.

Por ello, aunque en nuestro centro y entorno más próximo no se indica la HT en el paciente con EHI leve, sí que se considera como paciente candidato a aquel paciente con diagnóstico oscilante entre EHI leve y moderada⁽¹³⁾.

Por otro lado, es importante conocer y controlar los factores agravantes de la lesión cerebral o las complicaciones de la propia asfixia perinatal con el fin de poder evitarlos y en caso de aparecer poder iniciar un tratamiento precoz⁽⁵⁷⁾.

El control exhaustivo de factores potencialmente agravantes de la asfixia perinatal y el control de factores comórbidos antes y durante la HT se consideran un pilar fundamental para optimizar la neuroprotección que ofrece la HT⁽⁵⁷⁾. En la tabla 8 se detalla el manejo general del RN con EHI y tratamiento con HT.

Tabla 8. Control y tratamiento de las complicaciones⁽⁵⁷⁾

Repercusión Enfermedad HI	Objetivos	Acciones en las primeras seis horas de vida
NEUROLÓGICA. ENCEFALOPATÍA	<p>1. Detectar encefalopatía.</p> <p>2. Evitar factores agravantes de la lesión cerebral</p> <p>3. "Timing" del insulto</p> <p>4. Estimar variaciones en el flujo sanguíneo cerebral</p>	<p>1.- Clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exploración neurológica, clasificación del grado de encefalopatía (escala) y filmación según cronograma. - Evitar hipertermia: mantener la temperatura en 34.5-36°C hasta la decisión iniciar o no hipotermia. Evitar oscilaciones. - Tratar las convulsiones. Las opciones más universales son:- 1ª línea: fenobarbital. Carga: 20 mg/kg/dosis; si no cede en 10min: bolo de 10 mg/kg (total máximo 30 mg/kg). - 2ª línea. Midazolam. Carga: 0.05 mg/kg/ en 10 min. Mantenimiento: 1 mg/kg/min (máximo: 3 mg/kg/min) <p>2.- EEGa. Desde el ingreso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar el trazado y las crisis. Si estas están presentes, seguir las indicaciones señaladas. - Se mantendrá la monitorización durante las 6 h de vida o durante más tiempo hasta que el trazado sea normal. <p>3.- Imagen Eco cerebral en las primeras 24 horas de vida (si es posible en las primeras seis).</p> <p>4.- INVOS: si está disponible, se monitorizará en aquellos con clínica neurológica (EHI leve, moderada, grave).</p>
RESPIRATORIO. VENTILACIÓN/OXIGENACIÓN	<p>1. Normoventilación. Evitar hipoxia e hiperoxia. Evitar hipo/hipercarbia.</p>	<p>1.- Gasometrías</p> <p>2.- FiO₂ para Saturación de O₂: 92-94% preductal. Vigilar la hipertensión pulmonar.</p> <p>3.- Vigilar el patrón respiratorio (hiperventilación neurógena central, respiración paradójica, gasping...)</p> <p>4.- Si precisa intubación, evitar hipocarbica (40-50 mmHg) utilizando modalidades parcialmente asistidas (SIMV + VG) con frecuencias respiratorias bajas, y aumentando el espacio muerto (cámara espaciadora).</p>
CARDIOVASCULAR	<p>1. Asegurar la perfusión cerebral.</p> <p>2. Mejorar la disfunción miocárdica</p>	<p>1.- Constantes vitales con TA horarias. Monitorizar FC, TA y ECG.</p> <p>2.- Evitar expansiones de volumen, especialmente de forma brusca. Individualizar si hay disfunción miocárdica y acidosis persistente o hemorragia extracraneal.</p> <p>3.- La bradicardia sinusal es frecuente. Se debe monitorizar ECG para detectar signos de isquemia miocárdica</p> <p>4.- Si hay signos de disfunción miocárdica, realizar ecocardio y valorar la utilización de fármacos inotrópicos (dobutamina-dopamina-adrenalina). Garantizar la perfusión cerebral y evitar aumentar la postcarga.</p>

RENAL	1. Vigilar disfunción renal y SIADH	<p>1.- Control de la diuresis (pesar pañales). Es recomendable el sondaje vesical si hay encefalopatía.</p> <p>2.- Detectar daño renal: proteinuria, pérdida de iones, densidad baja.</p> <p>3.- Poner dosis única de aminoglucósido hasta comprobar que la diuresis es adecuada.</p>
GASTROINTESTINAL	1. Observar signos de hipoperfusión	<p>1.- Si el pH gástrico es <4 o hay restos sanguinolentos, utilizar ranitidina.</p> <p>2.- Dejar a dieta al menos 6-8h, dependiendo de la clínica y de la corrección progresiva de la acidosis.</p>
HEPÁTICO	1. Detectar afectación hepática	<p>1.- Monitorizar las transaminasas, el tiempo de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno, albúmina, bilirrubina y amonio séricos.</p> <p>2.- Si hay afectación hepática, ajustar dosis de fármacos con metabolización hepática: ranitidina 0.5 mg/kg/12h.</p>
HEMATOLÓGICA	1. Vigilar la coagulopatía	<p>1.- Detectar signos de sangrado (gástrico, orina, lugares de punción...).</p> <p>Analítica: plaquetas y coagulación.</p> <p>2.- Si <50.000 plaquetas: transfundir plaquetas.</p> <p>3.- Si coagulopatía (tiempo de protrombina <40%, INR >2, Tiempo de cefalina >50 s, fibrinógeno <100): vitamina K 1mg iv y PFC 10-15ml/kg.</p>
HOMEOSTASIS HIDROELECTROLÍTICA	1. Evitar hipoglucemia 2. Asegurar calcio y magnesio en rango normal 3. Evitar acidosis persistente	<p>1.- Solicitar glucemia según cronograma. Si glucemia <70 mg/dl, iniciar aportes de glucosa en suero. Si <50, poner inicialmente un bolo de suero glucosado 10% de 2ml/kg, diluido al medio, en perfusión lenta 5-10 min.</p> <p>2.- Sueroterapia con aportes restringidos a 40-50 ml/kg. Utilizar la vía central si son necesarios glucosados más concentrados (al 12, 15 y al 20%).</p> <p>3.- Si Ca total <8 mg/dl o calcio iónico <1 mmol/L: aumentar Ca en el suero. Evitar bolos.</p> <p>4.- Según los niveles de Mg.</p> <p>5.- Evitar el bicarbonato por alcalemia paradójica con acidosis tisular. Permitir corrección progresiva.</p>
SEDOANALGESIA	1. No enmascarar la presencia de encefalopatía 2. Evitar el estrés	<p>1.- Se deben evitar fármacos sedantes (fentanilo, midazolam, fenobarbital) hasta la decisión de iniciar hipotermia.</p> <p>2.- Una vez clasificada la EHI como moderada-grave e iniciado el enfriamiento, evitar estrés (ceño fruncido, puños cerrados fuertemente, irritabilidad, FC >120 lpm). Utilizar fentanilo o morfina a la ½ de dosis habitual.</p>

En nuestro país se ha realizado un estudio en el que se analizó la implementación de la HT a nivel nacional⁽²⁷⁾. En este estudio se pudo observar que la implementación en España no sigue un plan territorial estructurado, sino que responde a la decisión de los neonatólogos con el apoyo de los gestores de los diferentes hospitales.

Noventa unidades neonatales españolas nivel III participaron en el estudio. De estas el 60% (57/90) tenían implementado el uso de HT en junio 2015, de las cuales el 95% (54/57) realizaban HT activa y lo hacían con sistemas servocontrolados mediante enfriamiento corporal total.

1.1.5. Pruebas de neuroimagen

La resonancia magnética craneal (RMc) es considerada la mejor prueba de imagen para el estudio de niños con EHI⁽⁵⁸⁾. La RMc, además de orientarnos hacia la causa de la EN, permite evaluar el grado y la extensión de las lesiones y poder establecer un pronóstico⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Son varias las estructuras cerebrales que se estudian con RMc en pacientes con EHI. Aquellas que proporcionan una mayor información son: brazo posterior de cápsula interna (BPCI), región gangliotalámica, tronco del encéfalo, sustancia blanca y corteza cerebral⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Según como sea el grado de asfixia perinatal que daña el cerebro se observarán diferentes patrones lesionales en la RMc⁽⁶²⁾:

1. Afectación predominante gangliotalámica: suele deberse a insultos severos no extendidos en el tiempo.
2. Afectación del área de circulación limítrofe o parasagital que afecta a la corteza y a la sustancia blanca subyacente: suele deberse a insultos más leves pero larvados en el tiempo.

La región gangliotalámica es la región más susceptible de dañarse tras una asfixia perinatal debido a su alta tasa metabólica y necesidad de energía.

Estas estructuras están mielinizadas a la edad de término, siendo la mielina muy sensible al daño hipóxico-isquémico debido a que es un tejido de metabolismo elevado y además es un tejido con aumento de receptores glutamatérgicos que también precisan gran energía para su funcionamiento⁽⁶¹⁾.

En la tabla 9 se recogen las lesiones que pueden aparecer en las diferentes estructuras cerebrales y se clasifican por gravedad según el score de Rutherford et al⁽⁵⁹⁾. Esta clasificación divide la gravedad de las lesiones en leve, moderado o grave salvo las alteraciones encontradas en el BPCI, que se definen según la alteración en la señal del BPCI. Así se define señal equívoca cuando hay disminución o asimetría de la intensidad de la señal y señal anormal en caso de ausencia completa de la señal normal⁽⁵⁹⁾.

Tabla 9. Clasificación de las lesiones de las diferentes estructuras cerebrales estudiadas por RMc⁽⁵⁹⁾

	Región gangliotalámica	Sustancia Blanca	Corteza cerebral
Daño leve	Lesiones focales y sutiles Putamen y/o núcleo VL del tálamo	Afectación SB PV	Daño de 1 a 2 áreas
Daño moderado	Lesiones multifocales Lesiones difusas	Pequeñas áreas subcorticales Lesiones PV extensas Pequeños infartos	Daño de 3 áreas
Daño grave	Lesión extensa de la señal en GB Lesión peri ganglios de la base	Daño extenso Infarto Hemorragia Pérdida diferenciación SB/SG	Daño >3 áreas

GB: ganglios de la base; PV: periventriculares; SB: sustancia blanca; SB/SG: sustancia blanca/sustancia gris; VL: núcleo ventrolateral del tálamo.

Un aspecto con cierta controversia es el momento más oportuno para realizar la RMc. En nuestro entorno, habitualmente se realizaba la RMc a los 10-14 días, momento en que el RN se encuentra estable en un momento pre-alta o ya en domicilio.

Los estudios realizados indican que la RMc realizada en este momento y antes de las 6 semana de vida, aportan información relevante para individualizar el riesgo ulterior de discapacidad neurológica^(58, 61, 63). Sin embargo, en la actualidad hay estudios que defienden su realización precoz, ya que se ha observado que los pacientes con EHI y RMc precoces (antes de la 1ª semana de vida) podrían mostrar alteraciones y predecir mejor la discapacidad posterior en comparación con aquellas realizadas después de los 8 días de vida⁽⁵⁹⁾.

Entre las ventajas de la RMc precoz destaca su utilidad junto con otras pruebas y signos clínicos, en el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento más apropiado para el paciente: cuidados intensivos totales o limitación del esfuerzo terapéutico y cuidados paliativos.

Además, la posibilidad de utilizar la información de la secuencia de difusión (DWI) se pierde cuando la RMc se realiza a partir de los 5 días del evento hipóxico-isquémico⁽⁶⁴⁾.

Estudios recientes han comparado el valor pronóstico de RMc precoces y RMc tardías para la identificación de discapacidad posterior, concluyendo que tanto la RMc precoces como la RMc tardía tienen una sensibilidad del 100%, sin embargo la especificidad fue mayor en las RMc precoces⁽⁶⁵⁾.

En un estudio realizado en nuestro país se evaluó si la RMc realizada alrededor del cuarto día de vida en RN con EHI tratados con HT se correlacionaba con las imágenes obtenidas en la segunda semana de vida.

Se analizaron 15 niños a los que se les hicieron dos RM secuenciales. Las RM tempranas se realizaron entre el 2º y el 5º día de vida y las tardías entre el 8º y el 15º día de vida. La localización y extensión de la lesión hipóxico isquémica en las exploraciones tempranas y tardías estaban altamente correlacionadas. Las puntuaciones de lesión hipóxico isquémica de las secuencias convencionales (T1/T2) en la RMc temprana se correlacionaron con las puntuaciones de la RMc tardía (Spearman $\rho = 0,940$; $p < 0,001$), al igual que ocurría con las puntuaciones de

las imágenes ponderadas por difusión en las RMc tempranas y las imágenes convencionales en los estudios de RMc tardíos (Spearman $\rho = 0,940$; $p < 0,001$)⁽⁶⁶⁾.

La llegada de la HT hizo evidente el cambio en el patrón de lesiones patológicas encontradas en la RMc^(59, 67). Se observó un aumento de RMc normales en los pacientes tratados con HT en comparación con los pacientes no tratados^(59, 67) y una disminución de la gravedad de las lesiones tanto en sustancia blanca como en sustancia gris como se muestra en la tabla 10⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, el tratamiento con HT no ha variado la capacidad predictiva de la RMc, manteniendo una alta sensibilidad a la hora de predecir muerte o discapacidad grave⁽⁵⁹⁾.

Tabla 10. Diferencias en el porcentaje de pacientes con lesiones en diferentes estructuras cerebrales en pacientes con HT vs pacientes con normotermia según el estudio de Rutherford et al⁽⁵⁹⁾

Zona de la lesión	EHI con HT (%)	EHI sin HT (%)	Significación estadística
Región gangliotalámica	59%	79%	p=0,02
Señal anormal BPCI	44%	58%	p=0,02
Sustancia blanca	64%	84%	p=0,01
Corteza cerebral	47%	64%	p=0,25

BPCI: brazo posterior de cápsula interna; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; HT: hipotermia terapéutica.

Aunque en este estudio la reducción en lesiones corticales no fue significativa, sí se ha observado una reducción significativa en otros estudios⁽⁶⁸⁾.

1.1.6. Pronóstico

Existen distintas herramientas que ayudan a determinar el pronóstico neurológico ulterior del paciente con EHI. Entre las más utilizadas se encuentran: el examen neurológico, el aEEG / EEG convencional (EEGc), la saturación regional de O₂ cerebral, la neuroimagen, los biomarcadores neuronales y los potenciales evocados^(64, 69).

1.1.6.1. Examen neurológico

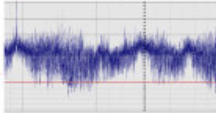
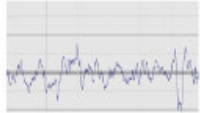
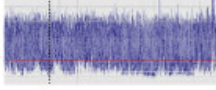

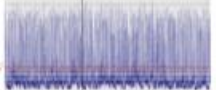

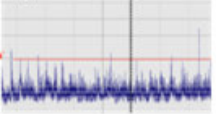



La gravedad de la EHI ya en la época prehipotermia se estableció como un factor sólido para indicar el pronóstico neurológico ulterior. Así los RN con EHI leve presentan un mejor pronóstico que los RN con EHI moderada y estos a su vez presentan menos discapacidad que los RN con EHI grave^(70, 71).

Estos hallazgos se han mantenido al incorporar la HT al tratamiento de la EHI y además, se ha observado que no sólo es importante la gravedad en las 6 primeras horas de vida para dar un pronóstico, sino que la persistencia de una EHI grave en las primeras 72 horas de vida y la presencia de una exploración neurológica alterada al alta a domicilio, se han asociado con gran riesgo de muerte o discapacidad⁽⁷²⁾.

1.1.6.2. Electroencefalografía integrada por amplitud y/o EEG convencional

El valor pronóstico de la actividad de fondo en el aEEG neonatal está bien establecido durante las primeras 72 horas después del nacimiento, teniendo un fuerte valor predictivo tanto en RN con EHI tratados con HT como en aquellos no enfriados⁽⁷³⁾. En la tabla 11 se muestra la clasificación de los diferentes tipos de trazado que se pueden identificar en el aEEG junto con imágenes típicas de cada trazado y su definición.

Tabla 11. Definición de los diferentes trazados que se pueden clasificar en el aEEG

Tipo de trazado		Definición	Imagen	
Continuo	voltaje normal	Actividad continua con amplitud mínima entre 7-10 μ V y máxima entre 10- 25 (50) μ V.		
Discontinuo		Actividad discontinua con amplitud mínima variable pero inferior de <5 μ V y máxima >10 μ V.		
Brote-supresión		Discontinuo con amplitud mínima sin variabilidad entre 0-1 (2) μ V, y brotes con amplitud >25 μ V.		
Continuo de bajo voltaje o hipovoltado		Patrón de actividad continua con voltaje alrededor o <5 μ V.		
Inactivo o plano		Muy bajo voltaje con actividad <5 μ V.		

La monitorización con el aEEG nos sirve para el diagnóstico y clasificación de la EHI⁽⁷⁴⁾ pero también como factor pronóstico, siendo este un buen predictor de secuelas neurológicas⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Así, la presencia del aEEG con trazado plano, trazado de bajo voltaje o trazado brote supresión en RN con EHI predicen con alta sensibilidad y especificidad el pronóstico neurológico a largo plazo^(77, 78). No sólo un trazado patológico en el aEEG tiene un valor pronóstico, sino que tener una actividad con un patrón continuo o ligeramente discontinuo en las primeras 6 horas de vida está asociado con un neurodesarrollo normal, siendo este patrón un indicador de buen pronóstico⁽⁷⁷⁾.

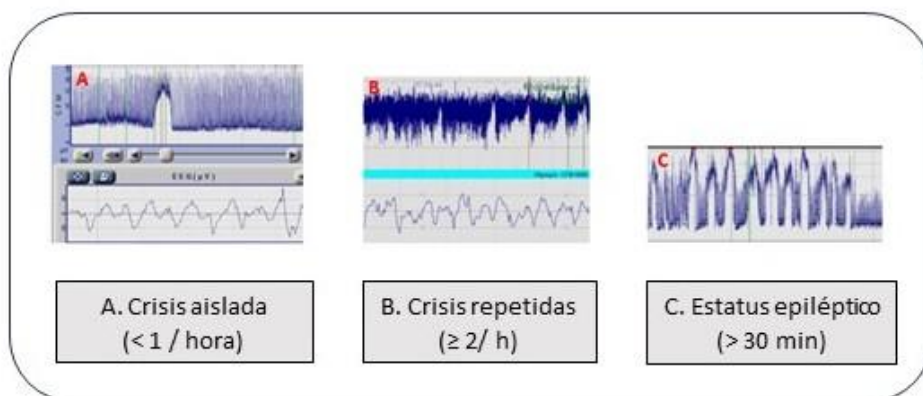
Se han realizado estudios en RN con EHI moderada-grave tratados con HT en los que se analiza el tiempo en el que un aEEG permanece alterado. Así, un aEEG persistentemente anormal a las 48 horas de vida o más, se asocia con un resultado adverso en el

neurodesarrollo⁽⁷⁵⁾. Una actividad de fondo del aEEG gravemente alterada a las 36 y 48 horas de vida se asocia con una lesión grave en la RMc y con un neurodesarrollo patológico⁽⁷⁹⁾.

En un metaanálisis realizado por el grupo liderado por el Dr. García-Alix⁽⁷³⁾ en el que se incluyeron 17 estudios (13 incluían pacientes con EHI sin HT y los 7 restantes pacientes con EHI enfriados), en el que el objetivo fue analizar en qué momento se encontraba la máxima fiabilidad de un trazado patológico en el aEEG para predecir muerte o discapacidad moderada-grave. En este estudio encontraron que para aquellos RN con EHI que no habían recibido HT la máxima fiabilidad de un trazado patológico fue a las 36 horas de vida, mientras que la máxima fiabilidad en RN con EHI tratados con HT se alcanzó a las 72 horas de vida.

Otro de los usos que tiene el aEEG es la posibilidad de visualizar crisis eléctricas sin correlato clínico. La actividad paroxística sugestiva de crisis eléctrica debe sospecharse cuando se visualiza un incremento súbito del margen superior e inferior del trazado. Hay en ocasiones que sólo se visualiza la elevación del margen inferior. En la figura 4 se detallan tres ejemplos diferentes que incluyen crisis aisladas, crisis repetidas y estatus epiléptico. La presencia de crisis y en especial la alta exposición a crisis repetidas en pacientes RN con EHI tratados o no con HT se ha definido como un predictor de alteración en el neurodesarrollo^(77, 80, 81).

Figura 4. Diferentes tipos de crisis que se pueden identificar en el aEEG



De la misma forma que ocurre con el aEEG, el EEG convencional se ha mostrado una buena herramienta predictiva en la población con EHI tratada con HT⁽⁸²⁾. Tiene la ventaja frente al aEEG que la monitorización es más completa en su extensión (mayor número de electrodos) y presenta un mejor control de los artefactos. Si bien al no ser una monitorización continua, sino que se realiza durante un periodo corto de tiempo de minutos o pocas horas, pierde esta ventaja que aporta el aEEG, además de precisar una interpretación por profesionales altamente especializados.

1.1.6.3. Saturación regional de oxígeno cerebral (rScO2)

Cada vez hay más pruebas sobre los valores de rScO2 y su relación con el proceso evolutivo de la lesión hipóxico isquémica en los primeros días y con el pronóstico neurológico. Algunos estudios han demostrado una relación entre valores más altos de rScO2 y mal pronóstico neurológico tanto antes de la implantación de la HT⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ como después⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾.

Asimismo, se ha demostrado que la combinación de rScO2 elevada y un aEEG patológico mejora la predicción del resultado neurológico a los 18 meses de edad en pacientes con EHI tratados con HT⁽⁸⁷⁾. Sin embargo, otros estudios de la era HT no han encontrado esta asociación, aunque uno de ellos sólo monitorizó el periodo de recalentamiento⁽⁹⁰⁾ y el otro sólo reclutó lactantes con EHI moderada⁽⁹¹⁾.

En la actualidad, diversos factores, como los diferentes dispositivos de oximetría, el tipo y la ubicación de los sensores, el periodo de monitorización, así como la heterogeneidad de la gravedad de la lesión cerebral, y la edad y las herramientas de evaluación utilizadas para valorar los resultados del neurodesarrollo, dificultan las comparaciones directas entre estudios⁽⁸³⁻⁹⁰⁾.

1.1.6.4. Neuroimagen

1.1.6.4.1. Ecografía cerebral (USC)

La USC es la evaluación inicial de imagen que se realiza a los neonatos con EHI y es una herramienta complementaria a la RM para caracterizar el daño cerebral. Tiene las ventajas de ser una evaluación realizada a la cabecera del neonato, no necesita sedación, se pueden realizar evaluaciones seriadas y tiene un coste bajo en comparación con la RMc. En muchos casos es el único estudio de neuroimagen disponible, bien por inestabilidad del paciente para su traslado a la sala de radiología o porque el centro no dispone de equipo de RMc.

Los hallazgos en la USC cambian durante los primeros días. El edema cerebral tarda en desarrollarse y puede ser muy leve en las primeras 24 horas. Si las alteraciones están presentes en las primeras 24 horas hay alta probabilidad de evolución adversa (agresión muy grave o lesión antes del inicio del trabajo de parto), ya que una lesión ecográfica presente en las primeras 24 horas de vida indica una lesión prenatal con alta probabilidad.

Existen escalas de graduación de la gravedad de los hallazgos ecográficos que se han mostrado útiles en relación con el neurodesarrollo a los dos años⁽⁹²⁾.

En la etapa prehipotermia, en la evaluación del flujo sanguíneo cerebral mediante doppler, un índice de resistencia (IR) $\leq 0,55$ entre las 24 y 72 horas de vida era un buen predictor de resultado adverso; no así en la era de la HT. Un metaanálisis realizado en 2022, que incluyó 10 estudios realizados en la era pre-HT y 5 en la era-HT, señaló que la sensibilidad, especificidad, área bajo la curva y odds ratio para predecir muerte o discapacidad grave: en el periodo pre-HT eran 0,83 (IC95% 0,45-0,97), 0,92 (IC 95% 0,74-0,98), 0,94 (IC 95% 0,92-0,96), 54 (IC 95% 7-391); y en los estudios en era HT de 0,51 (IC 95% 0,24-0,78), 0,83 (IC 95% 0,73-0,90), 0,81 (IC 95% 0,78-0,85), 5 (IC 95% 2-13) cuando las determinaciones se hacían durante el tratamiento con HT.

Si las determinaciones se hacían antes de iniciar la HT la predicción mejoraba algo: 0,62 (IC 95% 0,41-0,80), 0,96 (IC 95% 0,88-0,99), 0,93 (IC 95% 0,89-0,94), 23 (95% CI 6-91)⁽⁹³⁾.

1.1.6.4.2. Resonancia magnética cerebral (RMc)

La RMc es capaz de detectar de forma precoz patrones de daño cerebral que sirven para predecir el neurodesarrollo en la infancia^(61, 94-96). Las estructuras más estudiadas a la hora de dar un pronóstico neurológico son el brazo posterior de la cápsula interna (BPCI), el complejo ganglio-talámico, el tronco del encéfalo, la corteza cerebral y la sustancia blanca^(61, 94-96).

Actualmente, Thoresen et al⁽⁹⁷⁾ han desarrollado nuevos algoritmos de puntuación utilizando el sistema de clasificación de severidad publicado por Rutherford et al⁽⁵⁹⁾ (Tabla 9). Se realiza un sumatorio de la severidad del daño de las diferentes estructuras clasificadas en la RMc (GBT+SB+Cx+BPCI). Este sumatorio se conoce como puntuación lesional total (PLT) y el resultado puede variar de 0 (todas las áreas normales) a 11 (daño máximo en todas las estructuras). La otra puntuación que se utiliza es el producto del daño de SB por el daño de GBT (SBxGBT).

Este estudio⁽⁹⁷⁾ en el que se reclutaron pacientes con EHI moderada-grave tratados con HT concluyó que las puntuaciones cognitivas y del lenguaje según el test de Bayley-III disminuyen con el aumento del PLT. Así, todos los niños con un PLT de 0-1 tenían una puntuación cognitiva y del lenguaje >85. Un PLT ≥7 se asoció casi siempre con puntuaciones cognitivas y del lenguaje <85. El producto SBxGBT mostró predicción sobre la puntuación motora del test Bayley-III y el diagnóstico de PCI. Así, obtener una puntuación SBxGBT de 0, se asoció con un cociente de desarrollo (CD) motor favorable. Por el contrario, cuanto mayor fue el producto SBxGBT, la PCI fue más grave.

Un daño en SB de 2 o 3 sólo se asoció con un resultado adverso si había una lesión concurrente en GBT. Así, la lesión de la SB, incluso con una puntuación de 3 pero sin daño en GBT, da lugar a un resultado favorable a los 2 años⁽⁹⁷⁾.

Un estudio recientemente publicado en 2023 que recoge pacientes con EHI moderada-grave tratados con HT, en los que se estudia la correlación entre las RMc neonatales y el grado de discapacidad neurológica concluye que la presencia de un patrón de daño cerebral grave en RMc se asoció fuertemente con la muerte o el deterioro del desarrollo neurológico. Sin embargo, los pacientes con lesión cerebral leve o moderada en RMc tenían puntuaciones cognitivas, motoras y del lenguaje similares a las de los pacientes sin lesión cerebral en la RM⁽⁹⁸⁾.

No sólo el estudio del daño de las estructuras se usa como factor pronóstico, otro parámetro que se utiliza como factor pronóstico es la RMc con espectroscopia. Con ella se puede detectar el aumento de las concentraciones de lactato y disminución de N-acetil aspartato (NAA) que se utiliza como marcador de viabilidad neuronal y presagian un peor pronóstico⁽⁹⁹⁾. Las concentraciones talámicas de NAA, medidas dentro de los 14 días posteriores al nacimiento, predicen resultados adversos del desarrollo neurológico a los dos años con una sensibilidad y especificidad del 100% y 97%, respectivamente⁽⁹⁹⁾.

A continuación se resume el daño de las principales estructuras cerebrales encontrado en pacientes con antecedentes de EHI de la era preHT:

A. Lesiones en tronco del encéfalo

El mejor predictor de mortalidad tanto neonatal como de mortalidad tardía es la presencia y la gravedad de las lesiones en tronco cerebral. Las lesiones en mesencéfalo y lesiones pontinas se han relacionado de forma independiente como de forma conjunta con el riesgo de fallecer.

El 50% de los niños con lesiones graves en tronco del encéfalo fallecen en el periodo neonatal o primera infancia y el 25% de los niños con lesiones moderadas. Los niños con ausencia de lesiones en tronco del encéfalo tienen bajo riesgo de fallecer⁽⁹⁵⁾.

B. Lesiones en región gangliotalámica

La lesión en el complejo ganglios basales-tálamo (GBT) es el mejor predictor de daño motor. Lesiones graves en GBT pueden predecir desarrollo motor grave con una sensibilidad del 96%, una especificidad del 77%, un valor predictivo positivo (VPP) del 85% y un valor predictivo negativo (VPN) del 94%. Cuando las lesiones en GBT son moderadas dar un pronóstico es más difícil. En la tabla 12 se resume el pronóstico de daño motor según la gravedad de las lesiones en GBT en pacientes con EHI antes de la instauración del tratamiento con HT⁽⁹⁵⁾.

Tabla 12. Porcentaje de pacientes con parálisis cerebral infantil y grado funcional de la misma según la gravedad de las lesiones en GBT⁽⁹⁵⁾

	Lesiones leves en GBT	Lesiones moderadas en GBT	Lesiones graves en GBT
Parálisis cerebral infantil	11%	69%	98%
GMFCS	100% tipo I-III	15% tipo I-II 27% tipo II-III 27% tipo IV-V	98% tipo IV-V

GBT: ganglios de la base-tálamo. GMFCS: Gross Motor Function Classification System.

Las lesiones en GBT provocan problemas a otros niveles además de problemas motores como la PCI.

En la tabla 13 se recogen otras alteraciones clínicas que pueden aparecer en el neurodesarrollo de niños con EHI y daño en GBT⁽⁶¹⁾.

Las lesiones en GBT a menudo se acompañan de daño cortico-subcortical. Aproximadamente el 50% de los neonatos con alteración de GBT tendrán afectación extensa de sustancia blanca⁽¹⁰⁰⁾.

El daño en GBT predecirá el daño motor, pero cuanto mayor sea el daño de sustancia blanca, mayor será déficit cognitivo⁽¹⁰⁰⁾. Sin embargo, los lactantes con lesiones graves en GBT presentan un deterioro cognitivo severo independientemente de la gravedad de la afectación adicional de la sustancia blanca⁽¹⁰⁰⁾.

Tabla 13. Porcentaje de alteraciones clínicas en niños con EHI y daño GBT según su gravedad⁽⁶¹⁾

Déficits	Lesión leve	Lesión moderada	Lesión grave
Alimentación	10% problemas leves	40-50%	90% problemas graves
	No precisan gastrostomía	25% necesitan gastrostomía	
Lenguaje	25% leves/moderados	Muy frecuente afectación	95%
		25% problemas graves	
Visual	Sólo si afectación de SB ext	20-55% si lesión grave en SB y TE	50-75% déficits graves
CI	80% normal	35% déficit cognitivo	Rango variable
			Difícil valorar por tx motor
Epilepsia	No lesión Cx : 3-6%	No lesión Cx : 3-6%	No lesión Cx: 25-30%
	Lesión Cx leve: 3-6%	Lesión Cx leve: 3-6%	Lesión Cx leve: 45%-50%
	Lesión Cx moderada: 11%	Lesión Cx: moderada: 11%	Lesión Cx moderada: 60%
	Lesión Cx grave: 19%	Lesión Cx: grave: 19%	Lesión Cx grave: 75%

CI: cociente intelectual; Cx: cortical; ext: extensa; SB: sustancia blanca. TE: tronco del encéfalo;

Tx: trastorno.

C. Lesiones en brazo posterior de cápsula interna

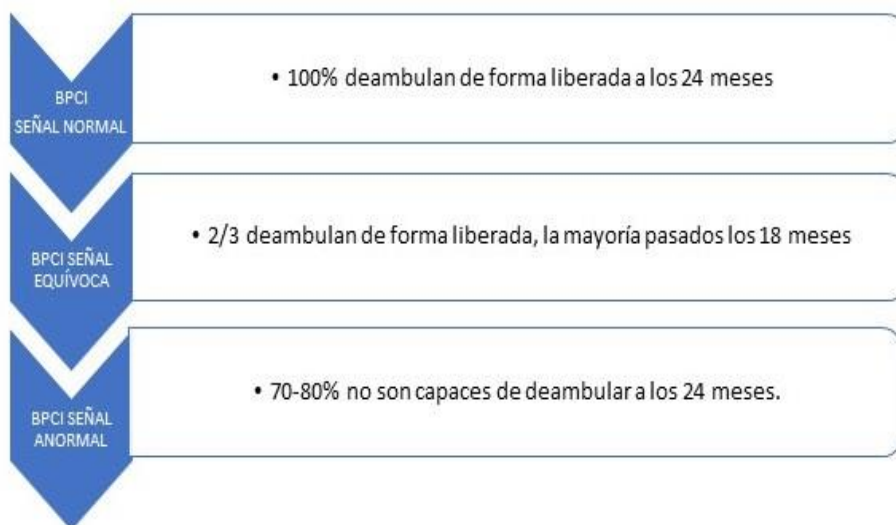
Los RN a término sin asfixia perinatal presentan bien mielinizada el 1/3 posterior de la cápsula interna al nacimiento.

La ausencia de esta señal en pacientes con EHI en las dos primeras semanas de vida ha demostrado ser un fuerte predictor de anomalías en el neurodesarrollo con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%⁽⁹⁴⁾.

Es importante tener en cuenta que la mielinización del BPCI ocurre entre las 32-36 semanas de gestación pero la mielinización no se observa de forma adecuada hasta las 37 semanas, por ello se considera patológica la ausencia de mielinización del BPCI a partir de las 40 semanas⁽⁹⁴⁾.

En un estudio de preHT se concluye que la señal anormal del BPCI es el mejor predictor de incapacidad de deambulación liberada a los 2 años con una sensibilidad de 92%, una especificidad del 77% un VPP del 88% y un VPN del 85%⁽⁹⁵⁾. En la figura 5 se esquematiza el daño en el BPCI y la capacidad de deambulación⁽⁹⁵⁾.

Figura 5. Grado de pérdida de la señal del BPCI y predicción de deambulación⁽⁹⁵⁾



D. Lesiones en corteza cerebral

La lesiones corticales suelen aparecer en pacientes con daño en GBT y además suelen acompañarse de daño en la sustancia blanca⁽⁶¹⁾. Las áreas corticales más dañadas suelen ser surco central o cisura de rolando, la cisura interhemisférica y la ínsula⁽¹⁰¹⁾. Inicialmente suele evidenciarse una pérdida de la diferenciación cortico-subcortical y es posteriormente cuando aparecen lesiones corticales hiperintensas⁽⁶¹⁾.

E. Lesiones en sustancia blanca

Mientras que el daño del área gangliotalámica es la lesión más típica tras una asfixia perinatal, el daño en la sustancia blanca es más característico de recién nacidos prematuros, pero no es exclusivo de estos por lo que también puede aparecer en RN a término con EHI⁽¹⁰²⁾.

Los RN a término con EHI que más daño tienen en la sustancia blanca, son aquellos con menor edad gestacional⁽¹⁰²⁾, esta lesión suele producirse generalmente secundario al daño de sustancia gris aunque también puede ser dañada directamente por el evento centinela⁽⁶¹⁾.

En un estudio en el que se analiza el neurodesarrollo de niños con lesiones en sustancia blanca o daño cortical con GBT normales, se concluye que los niños con lesiones exclusivas de sustancia blanca/corteza sin daño de GBT tienen menos prevalencia de daño motor. Se observa daño motor en tan solo el 6% de estos niños comparado con tasas de 50-75% de daño motor en niños con lesión GBT⁽⁹⁶⁾. No se encontraron niños con déficit motor severo ni con deambulación no establecida en este grupo. Sin embargo, niños con lesiones exclusivas en sustancia blanca o daño cortical presentaban otros problemas en el neurodesarrollo como: retraso psicomotor global, problemas de comunicación, alteración en la conducta, problemas visuales o epilepsia⁽⁹⁶⁾. El pronóstico fue más tórpido a mayor gravedad en las lesiones de sustancia blanca/corteza.

1.1.6.5. Biomarcadores

Existen varios biomarcadores de suero, orina y líquido cefalorraquídeo en el RN con EHI que pueden proporcionar información importante con respecto al pronóstico neurológico⁽¹⁰³⁾.

En la tabla 14 se recogen algunos biomarcadores biológicos utilizados como predictores de muerte o neurodesarrollo adverso y que se publicaron en un metaanálisis que recoge varios estudios de la era preHT⁽¹⁰³⁾.

Tabla 14. Biomarcadores predictores de muerte o neurodesarrollo adverso⁽¹⁰³⁾

Orina	Suero	Líquido cefalorraquídeo
Lactato	Interleucina-6	Enolasa
Proteína S100B	Hierro no unido a proteínas	Interleucina-1b
	Activación de NFkB-CD14	
	Interleucina-8	
	Interleucina-1b	
	Calcio iónico	

Estudios posteriores de pacientes enfriados con EHI moderada-grave concluyen que los niveles elevados de proteína ácida fibrilar glial neuronal (GFAP), IL-1, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral, interferón y factor de crecimiento endotelial vascular a las 6-24 horas de vida en pacientes con EHI, se asociaron a resultados neurológicos anormales⁽¹⁰⁴⁾. Los biomarcadores continúan siendo objeto de investigación, añadiéndose otros como neurofilamento o proteína S-100 en los últimos años.

La enolasa neuronal específica (ENE) es un biomarcador bien conocido de lesión neuronal, tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Sin embargo, en RN con EHI las concentraciones de ENE en sangre muestran una gran variabilidad.

Un estudio⁽¹⁰⁵⁾ español reciente ha correlacionado los niveles de ENE en líquido cefalorraquídeo con la gravedad de la EHI y otros marcadores neonatales de daño cerebral, como el aEEG y la RMc, así como con el neurodesarrollo a los 2 años de edad. Este estudio mostró que los niños con un resultado adverso en el neurodesarrollo mostraron niveles más altos de ENE que aquellos con evolución normal ($p < 0,001$). Además, este estudio tiene la fortaleza de aportar valores concretos de enolasa por encima de los cuáles el riesgo de pronóstico adverso es elevado (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis de la enolasa neuronal específica y su relación con la muerte o evolución adversa en pacientes con EHI moderada-grave tratados con HT

	Punto de corte	AUC (IC95%)	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
Evolución adversa	108	0.97 (0.93;1.00)	0.86 (0.65,0.97)	1.0 (0.83,-)	1.0 (0.82,1.0)	0.86 (0.66,-)
Muerte	108	0.91 (0.83;0.99)	1.00 (0.77,-)	0.83 (0.64,0.94)	0.74 (0.51,-)	1.00 (0.85,1.00)

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Otro de los predictores bioquímicos más estudiados en pacientes con EHI enfriados es la elevación del lactato en suero. Los niveles de lactato en suero son significativamente más elevados ($p < 0,05$) en pacientes con evolución adversa que en aquellos con evolución favorable^(106, 107).

Inicialmente se han utilizado estos factores de predicción de forma aislada. Sin embargo, recientemente se han publicado modelos de predicción binaria para predecir la evolución adversa en pacientes con antecedentes de EHI.

Thoresen et al⁽⁹⁷⁾ han estudiado la capacidad predictiva de diferentes combinaciones de puntuación de RMc, con marcadores clínicos/bioquímicos, para predecir resultado favorable o de evolución adversa; observando que la predicción de la RMc mejoró cuando se añadieron variables clínicas/bioquímicas en la regresión logística binaria. Así, la regresión logística binaria con SBxGBT y la PLT junto con variables clínicas y bioquímicas proporcionó una excelente predicción mejorando en un 12% al comparar la predicción obtenida con el uso exclusivo del producto SBxGBT.

1.1.6.6. Potenciales evocados

Los potenciales evocados son respuestas eléctricas ante una estimulación sensorial. Así según la respuesta sensorial evocada pueden ser: potenciales evocados visuales (PEV), o potenciales evocados somatosensoriales (PESS), entre otros. Aunque son varios los estudios de investigación que han explorado el valor de los potenciales evocados con un fin pronóstico, en la práctica clínica habitual no son estudios que se utilicen de rutina. En la era de la HT, Nevalainen et al⁽¹⁰⁸⁾ observaron que presentar PESS bilaterales normales se asoció con un neurodesarrollo normal. Sin embargo, tener ausentes los PESS especialmente de forma bilateral aumenta la probabilidad de tener un desarrollo alterado. Garfinkle et al⁽¹⁰⁹⁾ observaron que los PESS en neonatos con EHI tratados con HT tenían un VPP del 36% y un VPN del 93% a la hora de predecir PCI, retraso del desarrollo y/o epilepsia. El VPP obtenido fue más bajo que en los estudios realizados en la era prehipotermia, por ello concluyen afirmando que los PEES deben interpretarse con precaución en población con EHI e HT y tienen que volver a evaluarse en estudios más amplios⁽¹⁰⁹⁾.

En un metaanálisis⁽¹¹⁰⁾, en el que se incluyeron 29 estudios relevantes de la era preHT, cuyo objetivo era identificar las pruebas clínicas con mayor valor pronóstico en RN con EHI.

Se concluyó que entre las pruebas más prometedoras se encontraban los potenciales evocados visuales con una sensibilidad de 0,90 (0,74-0,97) y especificidad de 0,92 (0,68-0,98). Sin embargo, el mismo autor concluye afirmando que se desconoce como la HT puede influenciar en los resultados y por lo tanto estos resultados no pueden ser extrapolables a RN con EHI tratados con HT. Por ello, aunque el valor pronóstico de los PEV pueden ser prometedores, se necesitan más estudios prospectivos en la era de HT antes de recomendar su uso clínico estandarizado.

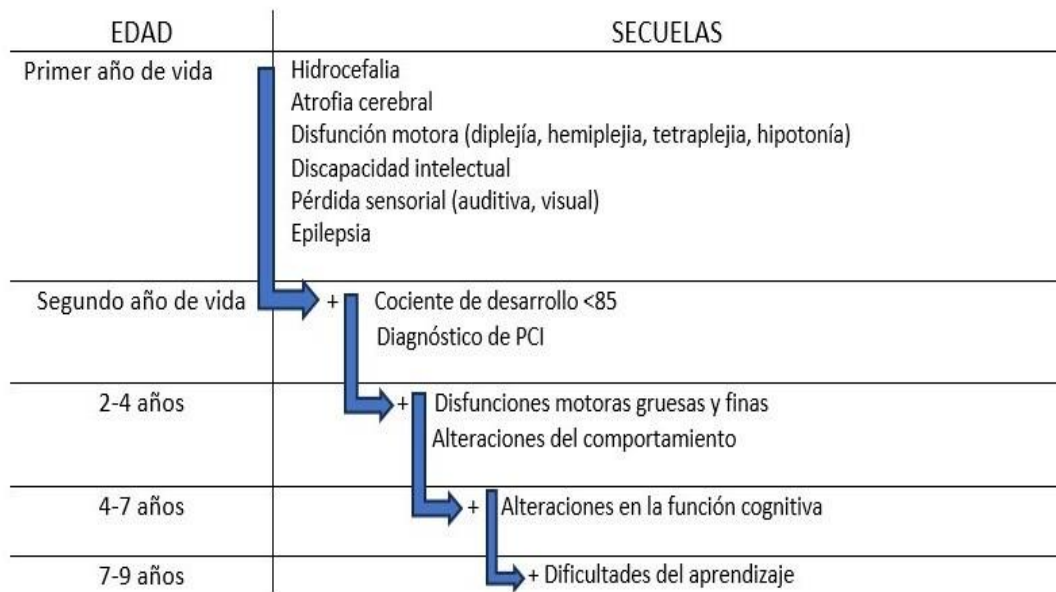
Cainelli et al⁽¹¹¹⁾ en su estudio de 35 RN con EHI moderada-grave tratados con HT y RMc normal, pudieron observar que los PEV fueron el mejor marcador del neurodesarrollo con VPP (IC95%): 0,91, (0,62-0,99) y especificidad (IC95%): 0,93 (0,70-0,99). Además observaron que tener alterados los PEV se asoció con peores puntuaciones en la escala de Griffiths a los 24 meses a nivel de audición y lenguaje ($p=0,002$) y manipulación ($p<0,0001$).

1.2. Seguimiento del neurodesarrollo

1. Neurodesarrollo en la era prehipotermia

Ya en la década de los 70 la EHI fue objetivo de investigación por varios clínicos interesados en la prevención y el estudio del daño cerebral⁽¹¹²⁾. Las primeras secuelas analizadas en pacientes con una asfixia perinatal fueron la PCI, la discapacidad intelectual y la epilepsia^(113, 114). Amiel-Tison⁽¹¹⁵⁾ en la década de los 80 propone un calendario de seguimiento según la edad para este grupo de pacientes. Los diferentes aspectos del seguimiento neurológico reseñados por Amiel-Tison se reflejan en la figura 6.

Figura 6. Diagnóstico secuencial de la función cerebral en niños con antecedentes de asfixia perinatal descrito por Amiel Tison⁽¹¹⁵⁾



El principal trastorno motor secundario a la EHI moderada-grave es la PCI⁽²⁸⁾; siendo la consecuencia más obvia del daño en GBT, afectando al 70-75% de los supervivientes que presentan lesión en esta zona⁽¹¹⁶⁾. Los pacientes con PCI secundaria a EHI suelen estar más afectados y con mayor porcentaje de PCI discapacitantes en comparación con pacientes con PCI nacidos a término sin encefalopatía⁽¹¹⁷⁾.

Además, también suelen presentar mayor afectación cognitiva y más grave, junto con mayor incidencia de epilepsia, teniendo en general peor pronóstico que aquellos pacientes nacidos a término y con diagnóstico posterior de PCI no secundaria a EHI⁽¹¹⁷⁾.

Las formas más frecuentes de PCI secundaria a EHI moderada-grave son las formas discinéticas y la tetraparesia espástica^(95, 118). Este grupo de niños con antecedentes de EHI y diagnóstico de PCI, presentan con mayor frecuencia dificultades del aprendizaje o epilepsia, apareciendo la epilepsia hasta en el 50% de los niños con tetraparesia espástica⁽¹¹⁸⁾.

Otras secuelas presentes en esta población con EHI en la era preHT son los trastornos de comunicación y de alimentación. La presencia de daño severo en GBT o tronco del encéfalo predice con bastante exactitud la presencia y la gravedad de estos trastornos a la edad de 2 años⁽¹¹⁶⁾.

A nivel sensorial, el daño visual no suele aparecer de forma aislada⁽¹¹⁸⁾ y si aparece es en aquellos pacientes con daño en GBT, sustancia blanca o mesencéfalo, observándose afectación hasta en el 85-90% de los pacientes que presentan daño grave en estas estructuras⁽⁶¹⁾.

En cuanto al déficit auditivo, es un tema más controvertido ya que hay estudios que no observan más incidencia entre esta población⁽¹¹⁷⁾. Sin embargo, otros estudios afirman que los pacientes con EHI presentan umbrales más elevados al nacimiento que el grupo control sano pero la mayoría normalizan al mes de vida⁽¹¹⁹⁾. No se ha encontrado relación entre los pacientes con déficits auditivos y patrón lesional en la RM⁽⁶¹⁾. En un estudio realizado en pacientes con antecedentes de EHI moderada se observó que el 5,3% presentaban alteraciones visuales o auditivas⁽¹²⁰⁾.

Los estudios de seguimiento en época preHT realizados en edades tempranas utilizan escalas de desarrollo para obtener índices de desarrollo mental^(81, 121) y alteraciones motoras^(81, 121) entre las que se encuentra el diagnóstico de PCI⁽⁸¹⁾. Por lo general, se define resultado adverso si los lactantes fallecen, presentan alteraciones motoras o retraso cognitivo, estando afectados de esta condición el 30-40% de los pacientes con EHI^(81, 121).

En cuanto a la evolución de los síntomas neurológicos en los primeros meses, un estudio realizado por Adhikari et al⁽¹²⁰⁾ que analiza la evolución neurológica de pacientes con EHI moderada desde los 3 meses hasta los 2 años, observó que había una mejora significativa ($p < 0,05$) en el porcentaje de pacientes afectados en el área motora gruesa (46% afectados a los 3 meses frente a 12,5% a los 2 años) y motora fina (30,8% vs 3,1%) y también en la exploración

tanto en el tono (46,2 vs 18,8%) como en los reflejos (46,2% vs 9,4%). Sin embargo, encontraron un empeoramiento significativo ($p=0,001$) en el área social (11,5% alterada a los 3 meses vs un 42,9% a los 12 meses).

Los estudios de seguimiento que se realizan en niños en edad escolar en esta etapa analizan la discapacidad definida como: PCI, ceguera, sordera, epilepsia o retraso cognitivo para evaluar el neurodesarrollo. En un estudio de seguimiento realizado por Robertson et al⁽¹²²⁾ en niños supervivientes de EHI leve, moderada o grave observó, que el 16% de los supervivientes a los 8 años presentaron algún tipo de discapacidad. Además, los niños con EHI moderada o grave presentaron puntuaciones inferiores en comparación con los niños con EHI leve, los cuales presentaron un rendimiento escolar similar a sus compañeros sin EHI.

No sólo se estudian las secuelas graves, también se han realizado diferentes estudios en los que se analizan alteraciones del comportamiento en pacientes con EHI⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. Son varios los estudios en la era preHT que señalaron mayores alteraciones del comportamiento en pacientes con antecedentes de EHI⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. Estos estudios observaron mayores tasas de alteraciones conductuales/emocionales en los tres grados diferentes de EHI (leve, moderada o grave) frente a controles^(123, 124), en el grupo EHI grave frente a EHI moderada⁽¹²⁴⁾ y en EHI moderada frente a EHI leve⁽¹²⁵⁾.

Algunos estudios analizaron la evolución neurológica en pacientes con antecedentes de EHI sin alteración motora grave (excluyendo aquellos con diagnóstico de PCI o discapacidad motora funcional)^(126, 127). En el primer estudio⁽¹²⁷⁾, el 22% de los pacientes fallecieron y el 36% fueron diagnosticados de PCI. Del resto de pacientes, clasificados todos como EHI leve o moderada, el 6% presentaron disfunción neurológica menor, el 6% presentó un cociente intelectual total bajo (CIT <80) y el 3% un cociente intelectual verbal bajo (CIV <80).

El segundo estudio⁽¹²⁶⁾ con la misma finalidad obtuvo peores resultados, tras excluir al 11,7% de fallecidos y al 12% de los pacientes con discapacidad motora funcional. El 9% presentó un CIV <70 y el 22% un CIV entre 70-84. Se observó que estos pacientes sin PCI y deterioro del lenguaje presentaban mayores lesiones en la sustancia blanca y corteza⁽¹²⁶⁾.

Un tercer estudio⁽¹²⁸⁾ analizó a aquellos niños sin discapacidad grave (no PCI, no discapacidad intelectual) encontrando que pese a no tener alteración grave en el neurodesarrollo, presentaron un mayor riesgo de déficits intelectuales, verbales y motores a la edad de 11 años.

2. Neurodesarrollo en los ensayos clínicos randomizados de hipotermia vs normotermia

Un reciente metaanálisis realizado por Jacobs et al⁽⁴⁵⁾ y publicado en 2013 tuvo como objetivo determinar el efecto de la HT en RN asfícticos con EHI moderada-grave sobre la mortalidad, la discapacidad en el desarrollo y los efectos secundarios clínicamente importantes. Para ello se identificaron ensayos controlados aleatorios que evaluaron la HT en RN a término y prematuros tardíos con EHI. Se incluyeron 11 ensayos controlados aleatorios (Tabla 16) incluyendo 1505 RN y compararon el uso de la HT en RN con EHI a término o prematuros tardíos frente a pacientes con normotermia.

Tabla 16. Ensayos controlados aleatorios recogidos en el metaanálisis de Jacobs et al⁽⁴⁵⁾

Ensayos que usan enfriamiento corporal	Ensayos que usan enfriamiento selectivo de cabeza
Shankaran 2002 ⁽¹²⁹⁾	Gunn 1998 ⁽⁴³⁾
Eicher 2005 ⁽¹³⁰⁾	Akisu 2003 ⁽¹³¹⁾
Shankaran 2005 ⁽¹⁵⁾	Gluckman 2005 ⁽¹³²⁾
Azzopardi 2009 ⁽⁴⁸⁾	Lin 2006 ⁽¹³³⁾
Simbruner 2010 ⁽⁵²⁾	Zhou 2010 ⁽¹³⁴⁾
Jacobs 2011 ⁽⁴⁷⁾	

En la mayor parte de estos 11 ensayos controlados se estudiaron los efectos a corto plazo generados por el enfriamiento y el neurodesarrollo a largo plazo, con la finalidad de analizar si la supervivencia y el neurodesarrollo sin discapacidad superaban los efectos de la HT a corto plazo.

Se observó una disminución del resultado compuesto de mortalidad y discapacidad grave en ambos métodos de enfriamiento. Sin embargo, al estudiar las secuelas de forma independiente, no se observó una disminución significativa en la mortalidad, ni en el retraso psicomotor en aquellos RN tratados con enfriamiento selectivo de la cabeza mientras que esta disminución si se observó en aquellos tratados mediante enfriamiento corporal⁽⁴⁵⁾.

El metaanálisis de Jacobs et al⁽⁴⁵⁾ concluyó que la HT es beneficiosa en los RN a término con EHI. Además, el enfriamiento reduce la mortalidad sin aumentar la discapacidad grave en los supervivientes. Los beneficios de la HT en la supervivencia y el neurodesarrollo superan los efectos adversos a corto plazo. La HT debe instaurarse en RNAT y prematuros tardíos con EHI moderada-grave si se identifica antes de las seis horas de vida.

En la tabla 17 se resume el neurodesarrollo recogido en los estudios clínicos randomizados que usaron enfriamiento corporal^(15, 47, 48, 52, 130).

Posteriormente algunos ensayos continuaron los estudios del neurodesarrollo en niños de edad escolar^(49, 135, 136). Para el seguimiento neurológico a esta edad se usaron los test WPPSI-III (Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, 3ª Edición) o WISC IV (Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, 4ª edición). Se incluyeron pruebas neuropsicológicas con el test Nepsy II (Tabla 18). En los dos estudios incluidos se concluye que los niños con antecedentes de EHI que han recibido HT tienen mayor supervivencia sin incremento de la discapacidad.

Tabla 17. Resumen de criterios de inclusión, el uso de HT y el neurodesarrollo de los principales ensayos clínicos randomizados para el uso de HT

Autor	Eicher⁽¹³⁰⁾	Azzopardi⁽⁴⁸⁾	Shankaran⁽¹⁵⁾	Simbruner⁽⁵²⁾	Jacobs⁽⁴⁷⁾
Año de publicación	2005	2009	2005	2010	2011
N de pacientes HT	32	163	102	53	110
EHI moderada/grave	15%/77%	40%/60%	68%/ 32%	39%/61%	57%/27%
Incluyen EHI leve en HT	SI. 3%	NO	NO	NO	SI. 15,5%
Datos de inclusión					
Edad	≥35	≥36	≥36	≥36	≥35
pH	pH ≤7,00	pH <7,00	pH ≤7,00	pH <7,00	pH <7,00
Déficit de bases	DB≥13 mmol	DB ≥16 mmol	DB ≥16 mmol	DB >16 mmol	DB ≥12 mmol
Apgar a los 10 minutos	Apgar ≤5	Apgar ≤5	Apgar ≤5	Apgar ≤5	Apgar ≤5
REA avanzada (tiempo)	5 minutos	En la 1ª hora	10 minutos	10 minutos	10 minutos
TTO CON HT					
Duración de HT	48h	72 h	72 h	72 h	72h
t ^a objetivo	33+/-0,5 °C	33-34 °C	33,5 °C	33-34 °C	33,5 °C
Neurodesarrollo					
Test de neurodesarrollo	Bayley II	Bayley II	Bayley II	Griffiths/BL	Bayley II/III
Edad del seguimiento	12 meses	18 meses	18-22 meses	18-21 meses	2 años
Resultado primario					
Muerte	Si	Si	Si	Si	Si
CD motor	<70	<70	70-84	<2DE	<2DE
CD cognitivo		<70	70-84	<2DE	<2DE
GMFCS		III-V	III-V	III-V	II-V
Ceguera		Si	Si	Si	Si
Sordera			Si		Si

Muerte o discapacidad					
Porcentaje total	52%	45%	44%	51%	51%
Porcentaje EHI mod			32%	32%	
Porcentaje EHI grave			72%	62%	
Mortalidad en grupo HT	31%	26%	24%	38%	25%
Niños SPV sin secuelas		44%			40%
CD cognitivo >85		70%	52%		
CD motor >85		68%	62%		
CD motor <85	35%	32%	38%		
CD motor <70/<2DS	24%	24%	27%		26%
PCI		28%	19%	12,5%	27%
GMFCS 3-5		20%			GMFCS2-5: 20%
CD cognitivo <85	53%	29%	48%		
CD cognitivo <70/<2DS	24%	24%	25%	21%	23%
Ceguera	6%	7%	7%		1%
Sordera grave	6%	4%	4%		2,5%
Epilepsia	3%	10%			
Resultado 1º HT/no HT	52% vs 84%		44% vs 62%	51% vs 83%	51% vs 66%
Significación estadística	p=0,019		p=0,01	p=0,001	p=0,03
SPV sanos HT/no HT		44% vs 28%			39,6% vs 23%
Significación estadística		p=0,003			p=0,01
PCI		28% vs 41%		12% vs 48%	
Significación estadística		p=0,03		p=0,007	
Mortalidad					25% vs 38,5%
Significación estadística					p=0,04

BL: Brunet-Lézine CD: cociente de desarrollo; DB: déficit de bases; DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; GMFCS: Gross Motor Function Classification System; HT: hipotermia terapéutica; N: número de pacientes; PCI: parálisis cerebral infantil; SPV: supervivientes; t^a: temperatura.

Tabla 18. Hallazgos en el desarrollo de los pacientes supervivientes de EHI tratados con HT vs normotermia a una edad de 6-7 años

	Azzopardi ⁽¹³⁵⁾ . 2014		Shankaran ⁽⁴⁹⁾ /Pappas ⁽¹³⁶⁾ . 2012	
	HT N=98	Normotermia N=86	HT N=70	Normotermia N=52
SPV sanos definición				
Cociente intelectual	Cociente intelectual >85		Cociente intelectual >85	
Parálisis cerebral infantil	Examen neurológico normal		No	
Alteración visual	No		No	
Sordera	No		No	
Epilepsia			No	
SPV sanos				
n/N (%)	65/96 (68)*	37/83 (45)	28/69 (41)	21/50 (42)
Discapacidad leve definición				
Cociente intelectual	Cociente intelectual 70-84		Cociente intelectual 70-84	
Parálisis cerebral infantil	GMFCS I		GMFCS I-II	
Visión	Normal o casi normal		Normal o casi normal	
Discapacidad leve n/N (%)				
n/N (%)	10/96 (10)	15/83 (18)	17/69 (25)	10/50 (20)
Discapacidad moderada				
Cociente intelectual	Cociente intelectual 55-69		Cociente intelectual 55-69	
Parálisis cerebral infantil	GMFCS II-III		GMFCS III	
Visión	Reducción de la visión moderada			
Audición			Sordera bilateral	
Epilepsia			Epilepsia refractaria	
Discapacidad grave				
Cociente intelectual	Cociente intelectual <55		Cociente intelectual <55	
Parálisis cerebral infantil	GMFCS IV-V		GMFCS IV-V	
Visión	Visión no funcional		Ceguera bilateral	

Otros				
Discapacidad mod/grave				
n/N (%)	21/96 (22) *	31/83 (37)	24/69 (35)	19/50 (38)
Parálisis cerebral infantil				
n/N (%)	21/98 (21) *	31/86 (36)	12/63 (17)	15/52 (29)
PRUEBAS PSICOMÉTRICAS				
Puntuación total (media)	103,6	98,5	80,9	75,3
Puntuación verbal (media)	105,2	101,1	85,9	88,4
Puntuación no verbal (media)	101,1	96,7	91,3	90,5
VP (media)	98,7	95,3	93,2	92,4
Atención/fx ejecutiva (media)	9,6*	8,6	94,5	92,6
OTROS HALLAZGOS				
Educación especial (%)	8,2*	26,9	32	47
Alt. comportamiento. n/N (%)			4/60 (7)	4/47 (9)

Alt: alteración; Fx: función; GMFCS: Gross Motor Function Classification System; HT: hipotermia terapéutica; spv: supervivientes; VP: velocidad de procesamiento. * (p<0,05) entre el grupo HT y normotermia.

3. Neurodesarrollo en la etapa actual

En el momento actual, el neurodesarrollo de la EHI tras el inicio de la HT sigue siendo punto de interés por diferentes autores. La mayoría de los estudios continúan analizando las mismas secuelas neurológicas que se estudiaban en era preHT.

Así, el grueso del seguimiento actual sigue siendo detectar a la edad de 18-24 meses fundamentalmente PCI o discapacidad intelectual^(65, 109, 137-140).

En la tabla 19 se recogen los principales datos de seguimiento de 7 estudios observacionales actuales de pacientes con antecedentes de EHI tratados con HT. En todos ellos se realiza HT corporal con una t^a diana de 33,5 °C durante 72 horas.

Todos los pacientes incluidos en estos estudios observacionales son pacientes con antecedentes de EHI moderada-grave con criterios de inclusión similares a los expuestos en los ensayos clínicos randomizados. Sin embargo, dos de los estudios^(137, 138) incluyen pacientes con EHI leve (n=9⁽¹³⁷⁾; n=4⁽¹³⁸⁾); en general se les clasifica como EHI leve al ser reclasificados tras analizar sus datos. De estos pacientes con EHI leve ninguno muestra discapacidad grave.

Tabla 19. Resumen de los datos disponibles de seguimiento neurológico de 7 estudios observacionales actuales

	Charon ⁽⁶⁵⁾	Jary ⁽¹³⁷⁾	Garflinkle ⁽¹⁰⁹⁾	Skranes ⁽¹³⁸⁾	Chalak ⁽¹³⁹⁾	Oliveira ⁽¹⁴⁰⁾
Periodo inclusión	2009-2012	2006-2012	2008-2010	2010-2011	2005-2007	2013-2016
Total pacientes	43	125	51	47	90	28
EHI mod/grave	54%/45%	64%/29%	91%/9%	68%/23%	88%/12%	75%/25%
Mortalidad total						
n/N (%)	6/38 (15)	6/125 (13)	11/51 (21)	3/47 (2,5)	10/90 (11)	3/28 (11)
Neurodesarrollo						
Test	BL	Bayley III	Bayley III	Bayley III	Bayley III	Griffiths
Edad (meses)	18-41	18-24	24	24	24	18-36
Ev. adversa						
Muerte	Si			Si	Si	Si
CD	CD <70		CD <80	CD <85	CD 70-84	CD <70
GMFCS	III-V		II-V	III-V		III-V
Sordera				Si		Si
Ceguera				Si		Si
Otros	Afect.CV					Si
Ev. adversa n/N(%)	8/43 (18)		5/26(19)	15/47(32)	41/80(51)	10/28(36)
SPV sanos n/N(%)	30/38(78)	70/98 (71)	21/26 (81)	32/47(68)	31/62(50)	8/28 (29)
CD motor <85		22/98(22)		11/47 (23)	20/62(32)	
CD motor <70		11/98 (11)	1/26(4)	2/47 (4)	7/62(11)	
PCI n/N (%)		18/101(18)	4/26(15)	3/47 (6)		
GMFC III-V n/N (%)		6/101(6)				
CDcogn <85 n/N (%)		15/98 (15)		6/47 (13)	30/62(48)	
CDcogn <70 n/N (%)		11/98 (11)	2/26(8)	1/47(2)	8/62(13)	

Afect.CV: afectación de la calidad de vida; BL: Brunet-Lézine; CD: cociente desarrollo; Cogn: cognitivo; EHI mod: encefalopatía hipóxico isquémica moderada; Ev: evolución; n/N: pacientes/número total de pacientes; PCI: parálisis cerebral infantil.

Es evidente la disminución de la discapacidad grave en la actualidad. Así, entre el 44-52% de los pacientes enfriados procedentes de los ensayos clínicos randomizados presentaron evolución adversa ^(15, 47, 48, 52, 130) en comparación con los pacientes de los estudios observacionales actuales de los cuales el 18-36% presentaron secuelas graves. En esta comparativa no se ha tenido en cuenta el estudio de Chalak et al⁽¹³⁹⁾ ya que se incluye en evolución adversa tanto discapacidad severa como la discapacidad moderada. Es por eso que cada vez son más los artículos actuales que tienen como objetivo el análisis del neurodesarrollo en pacientes con EHI moderada- grave que no desarrollan PCI.

Jary et al⁽¹⁴¹⁾ investigaron cómo era el desarrollo motor de un grupo de niños con antecedentes de EHI moderada grave enfriados en periodo neonatal y sin diagnóstico de PCI a los 6-8 años. Se les realizó un estudio motor según la Batería de Evaluación del Movimiento para Niños, segunda edición (MABC-2), encontrando que un tercio de los niños enfriados sin PC tenían puntuaciones que indicaban deterioro motor en la edad escolar y que no había sido identificado a los 18 meses por Bayley-III. Además, tener puntuaciones MABC-2 con percentil ≤ 15 se asoció con CIT más bajos ($p=0,045$), peores resultados en memoria de trabajo ($p=0,03$) y razonamiento perceptivo ($p=0,005$) junto con mayor riesgo de necesitar apoyos escolares ($p=0,01$).

La aparición de secuelas motoras más leves también ha sido definido por Edmonds et al⁽¹⁴²⁾. Define la presencia de signos neurológicos menores como dificultades en la coordinación motora fina o gruesa y alteración del tono muscular sin signos definitivos de PCI. Así, Edmonds encontró en su población que de 107 niños reclutados con antecedentes de EHI moderada grave enfriados, el 76% tenía una exploración neurológica normal, el 12% presentaba PCI y el 12% restante presentaba signos neurológicos menores⁽¹⁴²⁾. Erdi-Kraus et al⁽¹⁴³⁾ también catalogaron al 22,2% de sus pacientes con antecedentes de EHI enfriados de disfunción neurológica menor.

Al estudiar este grupo de pacientes con signos neurológicos menores se evidenció que presentaban peores resultados en todas las áreas del desarrollo en comparación con los pacientes con exploración normal y antecedentes de EHI, siendo estas puntuaciones significativamente más bajas en el área del lenguaje ($p=0,05$)⁽¹⁴²⁾. Al comparar a los pacientes con disfunción neurológica menor con una población control, se observaron peores puntuaciones a nivel motor y en las áreas cognitivas⁽¹⁴³⁾. Además de tener peores puntuaciones en las áreas de desarrollo, se ha observado que esta población tiene mayor tasa de problemas del comportamiento en global y específicamente más tasas de depresión, ansiedad y trastornos del sueño⁽¹⁴²⁾.

Así, aunque se haya evidenciado un descenso de las tasas de discapacidad, los niños con antecedentes de EHI que no desarrollan PCI en la evolución no se pueden equiparar a la población control (sin asfixia) presentando la población con antecedentes de EHI enfriada peores puntuaciones en los test de evaluación motora^(143, 144), peores puntuaciones en los test de inteligencia⁽¹⁴⁴⁾ y mayores dificultades emocionales ^(144, 145), de conducta^(144, 145) y de atención^(143, 146).

1.2.4. Neurodesarrollo en estudios realizados en España

Desde la publicación en España de las recomendaciones de seguimiento específico para población EHI en el año 2014⁽²⁸⁾, no conocemos series que reflejen cómo es la evolución neurológica a medio-largo plazo de los RN con asfixia en nuestro país.

Aunque hay algunos estudios en España que incluyen datos del neurodesarrollo, especialmente en población con EHI, no se han realizado estudios que analicen de forma global las diferentes áreas de desarrollo en esta población.

Así, el estudio de Jerez-Calero et al⁽¹⁴⁷⁾ reflejó que los neonatos que recibieron melatonina como tratamiento coadyuvante a la HT, tuvieron puntuaciones en el dominio cognitivo del test de Bayley-III realizado a los 12 meses, inferiores al grupo que no recibió HT.

En el estudio de Álvarez-García et al⁽¹⁴⁵⁾ que incluye una cohorte de 14 supervivientes con antecedentes de EHI moderada-grave tratados con HT sin desarrollo de PCI nacidos entre 2013-2017, con el fin de analizar su desarrollo psicomotor mediante el test de edades y etapas (ASQ-3) y su estado socio-emocional mediante: Preschool Symptom Self-Report [PRESS] y en test Child Behavior Checklist [CBCL] 1.5-5. Así, se pudo observar que aunque los niños con EHI no tuvieron ningún área patológica en el test ASQ-3, al comparar las puntuaciones medias del ASQ del grupo EHI frente al grupo control, el grupo EHI presentaba resultados más bajos en todas las áreas [comunicación ($p=0,006$), motor grueso ($p=0,009$), motor fino ($p=0,02$), resolución de problemas ($0,02$) y área social ($p=0,002$)].

Además, se observó a nivel de comportamiento que tanto en el test PRESS como en el CBCL mostraban más síntomas de ansiedad y depresión. Además, el test CBCL reveló puntuaciones más altas en el apartado de comportamiento agresivo.

Otro estudio observacional prospectivo⁽¹⁰⁵⁾ realizado en dos hospitales españoles entre 2009 y 2011 con el fin de investigar si el valor pronóstico de la enolasa específica neuronal en el líquido cefalorraquídeo durante las primeras 72 horas, se correlacionaba con los resultados del desarrollo neurológico a los dos años de edad. Para ello se realizó seguimiento a los 24 meses. Los datos del neurodesarrollo de esta población se resumen en la tabla 20.

Tabla 20. Resumen del neurodesarrollo a los 2 años en el grupo de pacientes con EHI de León-Lozano et al⁽¹⁰⁵⁾

	EHI total N=43	EHI leve N=11	EHI moderada N=12	EHI grave N=20
Fallecimiento	14/43 (33)	0/11 (0)	1/12 (8)	13/20 (65)
Evolución adversa ^a	22/42 (52)	0/11 (0)	3/11 (27)	19/20 (95)
PCI	5/28 (18)	0/11 (0)	1/10 (10)	4/7 (57)
PCI y/o CD <85	8/28 (29)	0/11 (0)	2/10 (20)	6/7 (86)
PCI y/o CD <70	5/28 (18)	0/11 (0)	0/10 (0)	3/7 (43)

^a Evolución adversa: muerte o parálisis cerebral y/o cociente de desarrollo <85 en Bayley III

CD: cociente de desarrollo según test de Bayley-III. EHI: encefalopatía hipóxico isquémica. PCI: parálisis cerebral infantil.

Estos datos vienen a reflejar la escasez de estudios realizados en nuestro país que nos ayuden a conocer cómo es la evolución de los neonatos con EHI que reciben HT. Además, aunque han quedado reflejados, a través de la encuesta de ámbito nacional que se realizó en 2015⁽²⁷⁾, los aspectos del manejo del niño con EHI, desconocemos cómo se está realizando la aplicación de las recomendaciones nacionales⁽¹⁴⁸⁾. El único estudio en ese sentido es el protocolo ya referido por nuestro grupo aplicado en las comunidades de Castilla y León y La Rioja⁽⁵⁷⁾, así como la cohorte de recién nacidos con EHI tratados con HT en esta región geográfica. Sin embargo, este estudio no recoge datos de seguimiento⁽¹⁴⁹⁾.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Dentro de las principales causas que generan muertes en el periodo neonatal a nivel mundial, la EHI se encuentra en tercer lugar tras las infecciones y los partos prematuros⁽²⁰⁾. Además, las agresiones al sistema nervioso central en periodo perinatal contribuyen a la carga mundial de enfermedad en un porcentaje elevado en años de vida ajustados por discapacidad, siendo las principales causas la prematuridad y la EHI⁽²⁹⁾. La EHI es la primera causa de encefalopatía neonatal⁽¹⁰⁾. En estudios científicos recientes observacionales se ha concluido que las tasas de mortalidad en pacientes con EHI moderada y grave alcanzan cifras del 10-15%^(65, 137, 139). Entre los supervivientes, el problema motor más grave sigue siendo la PCI con cifras del 15-20%^(109, 137, 142, 145, 151). Sin embargo, trastornos motores menores han sido descritos recientemente en esta población^(142, 143). La discapacidad intelectual grave sigue estando presente entre estos pacientes^(109, 137, 139) y los trastornos emocionales, especialmente en pacientes sin PCI, están descritos de manera frecuente^(142, 144, 145).

La HT constituye una intervención eficaz en pacientes con EHI moderada y grave que, además de disminuir la mortalidad⁽⁴⁷⁾, es capaz de reducir el grado de discapacidad en niños supervivientes^(15, 47, 48). Tras la incorporación de la HT como tratamiento de la EHI moderada-grave, las secuelas neurológicas a largo plazo tradicionalmente asociadas con esta condición están disminuyendo^(137, 139), al mismo tiempo que están emergiendo problemas nuevos⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾ que se están describiendo en otros países europeos. La gravedad de las secuelas ha disminuido incluso al comparar los pacientes enfriados de los ensayos randomizados clásicos de la HT^(15, 47, 48) con los estudios científicos observacionales actuales^(65, 137).

Las razones exactas de esta mejoría no se conocen con claridad pero el cambio de paradigma es relevante ya que podría implicar cambios en la atención sanitaria que se proporciona a estos pacientes.

En España, el uso de HT para la encefalopatía hipóxico isquémica neonatal moderada-grave se considera su tratamiento estándar desde 2011, y así está recomendado por la Sociedad Española de Neonatología y por el Ministerio de Sanidad a través de sus *Guías de Práctica Clínica en el SNS*. No existen estudios que hayan examinado la evolución neurológica de estos pacientes en nuestro país tras la implantación de la HT. Disponer de datos poblacionales actualizados en nuestro medio sobre el estado de las diferentes áreas del neurodesarrollo en niños con antecedentes de asfixia perinatal es importante si queremos implementar programas de seguimiento e intervenciones eficientes. Además, la comparación de datos de cohortes de diferentes países y modelos de atención sanitaria permitiría explorar posibles factores de riesgo o de protección en la EHI.

Los ensayos clínicos randomizados^(15, 47, 48) no incluyen pacientes con EHI leve por su mejor pronóstico, sin encontrar a día de hoy guías clínicas que recomienden la HT para este grupo de pacientes. Estudios recientes de pacientes con antecedentes de EHI leve recogen que una proporción significativa de estos lactantes presentan un desarrollo neurológico adverso en el seguimiento⁽¹⁵²⁾. Además, otros estudios recogen que este grupo de pacientes presenta puntuaciones más bajas a nivel cognitivo que los controles sin asfixia⁽¹⁵³⁾. Estos hallazgos sugieren la importancia del estudio del neurodesarrollo en este grupo, para poder conocer factores de riesgo y evolución neurológica a largo plazo.

En definitiva, obtener una información completa de los problemas y necesidades actuales de los neonatos con asfixia perinatal es relevante para proporcionar un pronóstico más preciso a las familias, así como planificar de manera más eficiente los programas de seguimiento y los recursos socio-sanitarios y educativos que necesita esta población.

2.2. Hipótesis

El rango de secuelas asociadas a la EHI ha cambiado tras la introducción y consolidación de la HT en España.

1. Los niños con asfixia perinatal que no desarrollan ningún grado de EHI en las primeras 6 horas de vida presentan un neurodesarrollo similar a los recién nacidos que nacen sin asfixia perinatal.
2. Los pacientes con antecedentes de EHI leve presentan peor neurodesarrollo que los pacientes sin asfixia perinatal.
3. Los recién nacidos con EHI moderada y grave presentan un neurodesarrollo similar a las cohortes actuales recogidas en la literatura con dicho grado de encefalopatía.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo principal

Conocer el impacto neuroevolutivo en los dominios de la función motora, desarrollo cognitivo y evaluación del lenguaje, hallazgos en la exploración neurológica, alteraciones emocionales y de comportamiento y otras secuelas neurológicas a la edad de 3 años en una cohorte poblacional de neonatos ≥ 35 semanas de edad gestacional diagnosticados de asfixia perinatal incluidos de forma consecutiva y prospectiva entre junio 2011 y junio 2013 y atendidos en los hospitales de una región española de 91.217 m² que incluye las Comunidades Autónomas de Castilla y León y La Rioja.

2.3.2. Objetivos secundarios

- Comparar la tasa de complicaciones en función del grado de EHI.

- Comparar los resultados del grupo de EHI moderada y graves con los estudios observacionales recientes publicados en la literatura que recogen pacientes con EHI moderada y grave tratados con HT.
- Examinar la relación entre el neurodesarrollo a los 3 años de edad de una cohorte de pacientes con antecedentes de EHI moderada y grave y las siguientes variables: horas de vida a la que alcanza la temperatura diana de 33-34 °C en la HT, presencia de crisis, trazado de aEEG, y hallazgos en la RMc; con la finalidad de encontrar un valor pronóstico entre estas variables y el neurodesarrollo.
- Establecer recomendaciones para los programas de seguimiento para esta población a partir de los hallazgos del estudio y de la revisión de la literatura que permitan planificar de manera más eficiente los recursos socio-sanitarios y educativos que necesita esta población.

3. METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

Estudio de cohortes multicéntrico observacional.

3.2. Periodo de estudio y ámbito del mismo

Reclutamiento: hospitales del Sistema Público de Salud que atienden partos en las Comunidades Autónomas de Castilla y León y la Rioja (región de 91.217 m²).

Accedieron a participar 12 hospitales; 5 de ellos de nivel III (Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Hospital Universitario de León, Hospital Universitario Clínico de Salamanca, Hospital Universitario San Pedro de Logroño), 5 de nivel II (Hospital Santa Bárbara de Soria, Hospital General de Segovia, Hospital General de Zamora, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila, Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero), y 2 de nivel I (Hospital El Bierzo de Ponferrada, Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro).

No se incluyó en este estudio a los centros privados de estas Comunidades para acotar el número de hospitales participantes dado que el volumen de partos de estos centros supone muy bajo porcentaje del total de partos de esta región. También, declinaron participar en el estudio dos hospitales de la red sanitaria pública (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y Hospital de Palencia).

Periodo de inclusión: reclutamiento de pacientes entre junio 2011 a junio 2013. El hospital coordinador amplió el periodo de reclutamiento hasta diciembre de 2017 para los pacientes que tras la asfixia perinatal fueron diagnosticados de EHI moderada y grave, siguiendo el mismo protocolo de estudio.

3.3. Población a estudio

3.3.1. Casos

Se incluyeron a todos los recién nacidos vivos ≥ 35 semanas de EG y ≥ 1800 g. con datos de asfixia perinatal. Esta cohorte se definió si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Primer pH disponible (cordón o primera hora de vida) $\leq 7,00$. Nueve de los 12 hospitales realizaron pH rutinario al nacimiento durante el tiempo de estudio, en el resto esta decisión dependió del estado del recién nacido al nacer.
- b) Apgar a los 5 minutos ≤ 5 .
- c) Necesidad de reanimación con intubación y/o masaje cardiaco o bien necesidad de reanimación con presión positiva intermitente durante al menos 5 minutos.

Otros criterios de apoyo, pero no de cumplimiento obligado para incluir al RN en el programa fueron los siguientes criterios:

- a) Estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal: bradicardia mantenida, desaceleraciones tardías, líquido amniótico meconial, etc...
- b) Existencia de un evento hipóxico centinela (desprendimiento de placenta, prolapso de cordón, rotura uterina, exanguinación del feto en la madretransfusión fetomaterna o fetofetal).
- c) Distocia de parto.

Entre los criterios de exclusión se encuentran aquellas entidades que se relacionan con alteraciones en el neurodesarrollo o con la supervivencia (ver apartado 3.4.3).

Se clasificó y graduó la presencia de una EHI en las primeras seis horas postnatales mediante la escala modificada de Sarnat⁽¹⁸⁾. Los casos fueron divididos en 4 grupos según la gravedad de la encefalopatía hipóxico isquémica al nacer:

- a) Pacientes con asfixia perinatal sin EHI.
- b) Pacientes con EHI leve.
- c) Pacientes con EHI moderada.
- d) Pacientes con EHI grave.

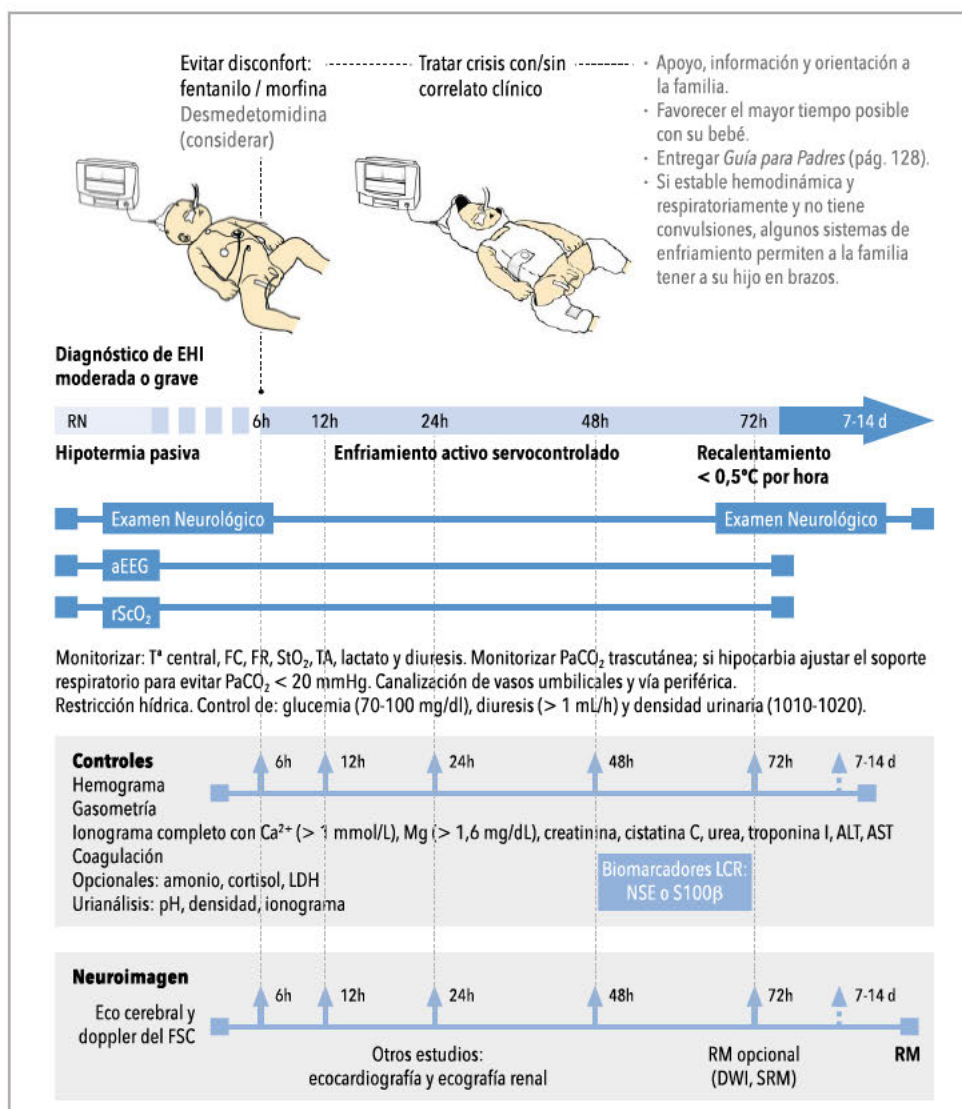
El abordaje terapéutico de los pacientes incluidos en el estudio se realizó de acuerdo a un programa asistencial que incluía diferentes aspectos del manejo durante las primeras seis horas de vida⁽⁵⁷⁾ y que se recogen en el anexo 8.1.

Aquellos pacientes con diagnóstico de EHI moderada o grave se trasladaron a los dos centros receptores con disponibilidad para HT a través del dispositivo de hipotermia corporal total servocontrolada (Techotherm TSmed 200 N o Criticool, MTRE Ltd.) con temperatura central diana en 33-34 °C durante 72 horas en dos hospitales de referencia siguiendo las directrices nacionales españolas⁽⁴²⁾. Se planificó monitorizar a todos los pacientes con asfixia perinatal con electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) si bien sólo dos de los centros (los que realizaban HT), tenían disponibilidad de estos equipos en el momento del estudio. Los trazados de aEEG se clasificaron en los siguientes patrones: continuo de voltaje normal, discontinuo, bajo voltaje, brote-supresión y plano.

El manejo de los pacientes durante el tratamiento con HT en los dos centros siguió las recomendaciones publicadas por la Sociedad Española de Neonatología y cuya protocolización se resume en la figura 7.

Las decisiones sobre la adecuación del esfuerzo terapéutico (AET) se tomaron en base a una combinación de los siguientes hallazgos: coma persistente, alteración grave del patrón aEEG tras las primeras 48 horas y hallazgos graves de la neuroimagen (ecografía cerebral y/o resonancia magnética (RM) cerebral). En algunos casos los niveles de enolasa neuronal específica en el líquido cefalorraquídeo también se tuvieron en cuenta a la hora de decidir sobre la AET⁽¹⁰⁵⁾.

Figura 7. Manejo de los pacientes durante el tratamiento con hipotermia terapéutica



Reproducida con autorización de García-Alix A, Arnáez J. Neurología Neonatal de un Vistazo. Ed Cabeza de Chorlito 2022; página 113.

3.3.2. Controles

Con el fin de establecer el verdadero alcance de las secuelas neuroevolutivas de los pacientes con asfixia perinatal, el centro coordinador realizó el reclutamiento para las evaluaciones de seguimiento, mediante muestreo aleatorio por conveniencia, una población control de neonatos a término no emparejados.

Los criterios de inclusión de la población control fueron:

1. Recién nacidos ≥ 35 semanas de gestación y ≥ 1800 gr.
2. No presentar datos compatibles con asfixia perinatal definida como:
 - a) pH de cordón $> 7,10$.
 - b) Puntuación de Apgar ≥ 6 a los 5 minutos.
 - c) No precisar: presión positiva intermitente a los 5 minutos, intubación endotraqueal masaje cardíaco, ni adrenalina durante la estabilización en el paritorio.
3. No presentar enfermedades intercurrentes o ingreso en el período neonatal.
4. Exploración neurológica al alta de la maternidad normal.

3.4. Evaluaciones

3.4.1. Valoración de la encefalopatía y videofilmación

A todos los recién nacidos incluidos en el programa se les exploró y filmó a la hora, tres y cinco horas de vida siguiendo el protocolo de exploración diseñado para el estudio y se examinó y categorizó la gravedad de la encefalopatía siguiendo la escala cualitativa de García-Alix (escala modificada de Sarnat) (Anexo 8.2). Estas filmaciones se realizaron con el consentimiento de los padres cuyo proyecto de investigación fue autorizado por el Comité de Ética (CEIC 911).

En esta exploración, el médico que atendió al paciente en el hospital, clasificó el grado de encefalopatía atendiendo a la escala cualitativa propuesta por García-Alix (Tabla 2)⁽¹⁸⁾.

Estas mismas videofilmaciones fueron analizadas por dos neonatólogos externos expertos en neurología neonatal (Dr. García Alix y Dr. Arnaez), quienes establecieron de forma ciega la presencia y gravedad de la EHI utilizando la misma escala que el médico de guardia⁽¹⁵⁴⁾.

Esta clasificación por los expertos se realizó al finalizar el periodo de reclutamiento, por lo que no se utilizó para indicar el tratamiento con hipotermia en tiempo real. Para el análisis de este estudio se consideró como gold estándar el grado de EHI asignado por los expertos, por lo que ante discrepancia entre la clasificación del médico de guardia y los expertos a través del vídeo, se dio preferencia a la de estos últimos.

3.4.2. Resonancia magnética

Se realizó RM cerebral a los pacientes con diagnóstico de EHI moderada y grave, en una unidad de 1,5 Tesla en los centros de referencia para HT, que incluyó al menos imágenes axiales ponderadas en T1 y T2, sagitales y coronales ponderadas en T2, y axiales ponderadas en difusión. La realización de RM en los pacientes con diagnóstico de EHI leve fue individualizada a decisión de cada hospital participante.

Dos investigadores (Dra. Martínez Biarge y Dr. Arnaez) revisaron a ciegas las imágenes, que se puntuaron según la clasificación de Rutherford et al⁽¹⁰¹⁾ para determinar la presencia y la gravedad de lesiones en las siguientes estructuras: ganglios basales (GB), sustancia blanca (SB), corteza y brazo posterior de la cápsula interna (BPCI). Las discrepancias en la puntuación de las imágenes se discutieron y resolvieron por consenso. La puntuación lesional total (PLT) y el producto SBxGB se calcularon siguiendo la propuesta de Thoresen⁽⁹⁷⁾.

3.4.3. Neurodesarrollo

Las evaluaciones del neurodesarrollo se programaron a la edad de 36 meses, tanto para los casos como para los controles. En aquellos casos en los que al paciente no se le pudo realizar la evaluación a la edad prevista y fue evaluado posteriormente, se adecuaron los test de evaluación a la edad del paciente.

La razón de escoger la edad de 36 meses para las evaluaciones en lugar de los 24 meses que escogen otros estudios fue debido a que a esta edad la expresión de los dominios no-motores del neurodesarrollo son más ricos, entre ellos el lenguaje.

En caso de que los padres no quisieran acudir a consulta para ser evaluados se les ofreció ser entrevistados por teléfono mediante un cuestionario estructurado que incluía preguntas sobre la salud general y los hitos del desarrollo. Además, se solicitaron informes de seguimiento neurológico del hospital de origen. Los resultados de estos pacientes se clasificaron como normales o adversos, pero no se les asignaron puntuaciones de desarrollo.

Se excluyeron de las evaluaciones del seguimiento y por lo tanto de este estudio, aquellos pacientes incluidos con criterios de asfixia perinatal que además presentaban algunas de las siguientes condiciones que suponen un riesgo aumentado de mortalidad y/o de alteraciones en el neurodesarrollo: síndromes polimalformativos o genéticos, cardiopatías congénitas complejas, errores innatos del metabolismo, infarto perinatal, enfermedades neuromusculares o lesiones medulares.

Todas las evaluaciones de seguimiento fueron realizadas por la Dra. Hortigüela, investigadora principal del proyecto, neuropediatra de formación y específicamente entrenada con motivo de este estudio, que desconocía la categoría de gravedad asignada al diagnóstico de asfixia perinatal y los resultados de las pruebas complementarias realizadas al paciente.

El entrenamiento en las evaluaciones de los test aplicados estuvo a cargo de la Dra. Martínez-Biarge, neonatóloga y experta en el seguimiento del neurodesarrollo. Ambas realizaron exploraciones de forma conjunta al inicio del estudio y en los casos en los que surgieron dudas, se llegó a un consenso.

La Dra. Hortigüela se puso en contacto con los padres/cuidadores principales del paciente por vía telefónica. Durante esta conversación se explicó la metodología del estudio y su finalidad y se pidió su aceptación para participar.

En caso de que la familia o los cuidadores principales decidieran participar, se les envió un correo electrónico con el material que constaba del consentimiento informado (Anexo 8.3-8.4), hoja informativa del estudio (Anexo 8.5) y tres test con las instrucciones para su correcta cumplimentación.

Los test enviados fueron los siguientes:

1. Test edades y etapas (ASQ3), ajustado a la edad del niño (Anexo 8.6).
2. Cuestionarios de evaluación de la conducta y desarrollo socio-emocional (Child Behavior Checklist 1,5-5) (Anexo 8.7).
3. PreVias (test de cribado de alteraciones visuales) (Anexo 8.8).

3.4.3.1. Anamnesis y exploración neurológica (Anexo 8.9)

El día de la consulta, se realizó una anamnesis sobre antecedentes personales y familiares del paciente, se recogieron las medidas somatométricas y se realizó una evaluación neurológica completa compuesta por una exploración neurológica, y la aplicación de un test de neurodesarrollo que se eligió en función de la edad del paciente. La evaluación tuvo una duración aproximada de 3 horas y se realizó en el hospital coordinador; en caso de no poder realizarse allí, se llegó a un acuerdo con los padres para establecer el lugar donde realizar la

evaluación, incluyendo el desplazamiento de la investigadora principal del estudio al hospital de origen del paciente.

En la anamnesis se incluyó información acerca de los patrones de sueño, si acudía a la guardería o al colegio y como era su adaptación y rendimiento. Además, en la exploración se examinaron variables entre las que se incluyen atención y colaboración del paciente durante la entrevista, lenguaje expresivo y sus posibles alteraciones, pares craneales, tono, fuerza, sensibilidad, reflejos osteotendinosos y patrones de la marcha. También se investigó sobre la posible existencia de alteraciones cerebelosas y vestibulares. Por último se exploró la presencia de un posible trastorno motor. La parálisis cerebral infantil (PCI) se diagnosticó utilizando los criterios de la European PC Network⁽¹⁵⁵⁾ y la gravedad se determinó mediante el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GFMCS)⁽¹⁵⁶⁾. Además, se definió como trastorno motor mínimo (TMM) a aquellos pacientes que no cumplían criterios de PCI pero presentaban al menos dos de los siguientes criterios: alteración de la marcha, posturas distónicas, gestos distónicos orofaciales, temblor intencional, dificultades en la coordinación motora gruesa y/o fina (Tabla 25).

Al finalizar la entrevista los padres entregaron los test completados que se enviaron previamente (Child Behavior Checklist for Ages 1,5-5; PreVias y ASQ3), junto con el consentimiento informado. Se les ofreció la posibilidad de tener una segunda visita, en la que explicar los resultados de todas las pruebas realizadas. En cualquier caso, se elaboró para cada niño un informe detallado con todos los resultados, así como una guía de recomendaciones para los padres.

3.4.3.2. Test de neurodesarrollo aplicados

A continuación se resumen las evaluaciones y los test que se utilizaron para la valoración del neurodesarrollo de los niños incluidos en este programa.

1. CRIBADO PARA PADRES: TEST DE EDADES Y ETAPAS (ASQ3)⁽¹⁵⁷⁾

El cribado de edades y etapas es un test para padres que consta de 30 cuestionarios divididos según la edad (0-6 años). Estos cuestionarios están formados por cinco áreas diferentes (comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y área social).

2. EVALUACIÓN MOTORA

Hasta los 42 meses se administró el test de Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III), Tercera edición⁽¹⁵⁸⁾, que proporciona puntuaciones compuestas (estandarizadas con una media de 100 y desviación estándar (DE) de 15) para las habilidades motoras.

La escala motora se divide en dos subescalas: motricidad fina (destreza manual, planificación motora, coordinación viso-motriz, manipulación) y gruesa (movimiento del cuerpo y las extremidades, posición estática, movimiento, locomoción, coordinación y equilibrio), lo que permite obtener datos de cada uno de los dominios por separado.

En caso de tener más de 42 meses se administró la Batería de Evaluación del Movimiento para Niños, Segunda edición (MABC-2). Las puntuaciones se presentaron con el percentil correspondiente a la puntuación total de la prueba⁽¹⁵⁹⁾. El MABC-2 es un test estandarizado utilizado para evaluar la capacidad motora y el rendimiento de niños de 3 a 16 años. El objetivo del MABC-2 es identificar dificultades en la coordinación motora fina y gruesa, así como en la percepción espacial y la planificación motora. El MABC-2 consta de ocho pruebas diferentes que evalúan habilidades motrices como equilibrio estático y dinámico, lanzamiento de pelota, salto de longitud, control manual preciso y velocidad de movimiento manual.

3. EVALUACIÓN COGNITIVA

El desarrollo cognitivo se evaluó mediante el test de Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III), Tercera edición⁽¹⁵⁸⁾ en los niños menores de 42 meses. Este test proporciona puntuaciones compuestas (estandarizadas con una media de 100 y desviación estándar (DE) de 15) para las habilidades cognitivas.

El objetivo fundamental del Bayley III es identificar la existencia de retraso en el desarrollo en niños desde los dos meses hasta los tres años y medio de edad.

También proporciona información cuantitativa y cualitativa para poder realizar comparaciones con grupos de iguales en trabajos de investigación.

Este test fue seleccionado para su uso en este estudio por la presencia de varios puntos fuertes: rigurosa estandarización, buenas propiedades psicométricas y ser el test más extendido para uso en investigación.

En los niños en los que no se pudo realizar la evaluación antes de los 42 meses de edad en el que es aplicable el test de Bayley-III, la evaluación cognitiva se realizó utilizando la Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, Tercera Edición (WPPSI-III)⁽¹⁶⁰⁾, versión española (estandarizada con media de 100 y DE 20) o la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, Cuarta edición (WISC-IV)⁽¹⁶¹⁾ (estandarizada con media de 100 y DE 20), versión española.

Se utilizaron las escalas de inteligencia WPPSI-III⁽¹⁶⁰⁾ para los pacientes de entre 2 años y 6 meses - 7 años y 3 meses o WISC IV⁽¹⁶¹⁾ en caso de tener entre 6 años - 16 años y 11 meses.

El WPPSI-III evaluó varias habilidades cognitivas, incluyendo la comprensión verbal, la capacidad manipulativa y la velocidad de procesamiento. Con las puntuaciones de estas tres subescalas se calculó el cociente intelectual total. Además, WPPSI-III evalúa el lenguaje general.

El WISC IV es un test de inteligencia diseñado para evaluar la capacidad intelectual de los niños y adolescentes entre las edades de 6 años-16 años y 11 meses.

Se componen de 10 subpruebas que miden habilidades verbales y no verbales y proporciona cuatro índices principales: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. El conjunto de estas puntuaciones se resume en una puntuación compuesta llamada Cociente Intelectual Total (CIT), que se utiliza como una medida general de la capacidad intelectual del niño.

4. EVALUACIÓN DEL LENGUAJE

Se realizó mediante el Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III), Tercera edición en español⁽¹⁶²⁾, un test rápido y fácil de administrar con sensibilidad y especificidad elevadas. Este test nos permite una correcta evaluación del lenguaje receptivo. Este test no se administró en niños con WPPSI-III ni WISC-IV; ya que estos test tienen su propia subescala que hace referencia a la comprensión verbal.

El test Bayley III, cuenta con su propia área del lenguaje, midiendo tanto el lenguaje receptivo como expresivo. Sin embargo, al inicio de este proyecto el test de Bayley III no había sido traducido al español y por lo tanto generaba dificultad a la hora de administrar estas subescalas, por eso se decidió la administración del PPVT-III.

5. EVALUACIÓN VISUAL

Se utilizó el test de cribado de alteraciones visuales PreVias (Preverbal Visual Assessment)⁽¹⁶³⁾. Se trata de un cuestionario para padres en el cual se estudian comportamientos visuales normales, valorados trimestralmente desde el nacimiento. El cuestionario consta de 30 ítems, cada uno relacionado con alguno de los siguientes dominios (atención visual, comunicación visual, coordinación visomotora y procesamiento visual).

Este test está normalizado para población española hasta los 24 meses de edad. Sin embargo, se hizo una modificación adaptada para este estudio por una de las coautoras del test añadiendo cuatro preguntas más a los dominios de procesamiento y coordinación visomotora para poder utilizar el test hasta los 36 meses de edad.

6. EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO

Los trastornos de comportamiento se identificaron mediante el cuestionario sobre el comportamiento de niños/as de 1,5-5 años (Child Behaviour Checklist - CBCL 1.5/5)⁽¹⁶⁴⁾.

Con este test se identifican problemas tanto emocionales como de comportamiento. Los padres o cuidadores más cercanos son los que contestaron el cuestionario, que consta de preguntas cerradas (tres posibles respuestas según la frecuencia del comportamiento observado) y preguntas abiertas, en las que los padres plantean sus preocupaciones o describen aspectos de la conducta de sus hijos que les parecen relevantes.

Las respuestas se agrupan en siete áreas: comportamiento agresivo, ansiedad y depresión, problemas de atención, reactividad emocional, repercusión somática, retraimiento social, y alteraciones del sueño.

El programa informático que evalúa las respuestas ofrece las puntuaciones además agrupadas en: problemas externalizantes, problemas internalizantes y problemas totales. De acuerdo con los criterios de la Clasificación de Enfermedades Mentales (DSM-IV) se ofrece también una aproximación al diagnóstico de las siguientes alteraciones psiquiátricas: problemas afectivos, ansiedad, trastorno por déficit de atención-hiperactividad, trastornos del espectro autista y trastorno oposicionista-desafiante. Las puntuaciones de cada niño se comparan con las de su grupo de edad y sexo y el resultado estará, de acuerdo con la población de referencia, dentro de un rango normal, de un rango límite (percentil 93-97), o dentro del rango patológico ($p > 97$).

3.5. Variables del estudio

3.5.1. Tabla 21. Características perinatales

Variable	Codificación
Variables obstétricas	
Edad materna	Años
Madre >40 años	0:si; 1:no
Primigesta	0:si; 1:no
Parto instrumental o cesárea	0:si; 1:no
Presentación cefálica	0:si; 1:no
Líquido amniótico meconial	0:si; 1:no
Registro cardiotocográfico alterado	0:si; 1:no
Evento centinela	0:si; 1:no
Corioamnionitis	0:si; 1:no
Variables neonatales	
Sexo masculino	0:si; 1:no
Edad gestacional	Semanas
Peso al nacer	Kilogramos
Desviación estándar del peso	Desviación estándar respecto a la edad gestacional
Talla	Centímetros
Perímetro cefálico	Centímetros
Reanimación avanzada	0:si; 1:no
Apgar ≤5 a los 5 minutos	0:si; 1:no
pH de cordón	
Fallecimiento	0:si; 1:no
Hipotermia terapéutica	0:si; 1:no
Edad de vida a la que alcanza la	Horas
Temperatura rectal <34 °C	0:si; 1:no

3.5.2. Tabla 22. Características de la RM perinatal

	Daño leve	Daño moderado	Daño grave
Complejo GBT	Lesiones focales y sutiles Mayor afectación de putamen y/o núcleo VL del tálamo	Lesiones multifocales o difusas	Alteración grave periGBT
Sustancia blanca	Afectación periventricular	Afectación de áreas subCx pequeñas, lesiones PV extensas pequeños infartos	Infarto, hemorragia, falta de diferenciación SB/SG
Corteza	Daño 1-2 áreas	Daño de 3 áreas	Daño de >3 áreas
	Normal	Equívoca	Anormal
Cápsula interna	Intensidad de la señal normal	Disminución o asimetría de la intensidad de la señal	Ausencia completa de la señal normal

GBT: ganglios de la base-tálamos; PV: periventriculares; SB/SG: sustancia blanca/sustancia gris; subCx: subcorticales; VL: ventrolateral.

3.5.3. Tabla 23. Características del electroencefalograma integrado por amplitud

Electroencefalograma integrado por amplitud

Normal	Registro normal o discontinuo
Patológico	Registro con bajo voltaje Registro brote-supresión Registro plano

3.5.4. Tabla 24. Características generales

Variables	Codificación
Edad de la exploración	Meses
Trabajo padre	Empleo actual del padre
Trabajo madre	Empleo actual de la madre
Cribado auditivo superado	0: no; 1: si
Mano dominante	0: diestro; 1: zurdo; 2: lateralidad no bien definida
Continencia de esfínteres	0: ninguno; 1: solo diurno; 2: diurno y nocturno
Edad de continencia diurno	Meses de edad a la que contiene el esfínter diurno completo
Edad continencia nocturno	Meses de edad a la que contiene el esfínter nocturno completo
Problemas de consolidación del sueño	0: no; 1: si
Presencia de pesadillas/terrores nocturnos	0: no; 1: si
Múltiples despertares	0: no; 1: si
Sueño no reparador	0: no; 1: si
Sueño hipermotor	0: no; 1: si
Problemas en ≥ 1 de las preguntas de sueño	0: no; 1: si
Guardería	0: no; 1: si
Edad de inicio de guardería	Meses de edad
Escolarización	0: no; 1: si
Tipo de escolarización	0: ordinaria sin apoyos; 1: ordinaria con apoyos; 2: especial
Adecuada adaptación guardería/colegio	0: no; 1: si
Realiza fisioterapia	0: no; 1: si
Realiza estimulación temprana	0: no; 1: si
Realiza terapia ocupacional	0: no; 1: si
Realiza logopedia	0: no; 1: si
Ha sido evaluado por el CAT	0: no; 1: si

CAT: centro de atención temprana.

3.5.5. Tabla 25. Exploración física

Variable	Codificación
Peso	Kilogramos
Talla	Centímetros
Perímetro craneal	Centímetros
Clasificación perímetro cefálico	0: normal; 1: microcefalia; 2: macrocefalia
Psiquismo	0: Impresiona de normal; 1: impresiona de discapacidad intelectual
Colaboración	0: normal; 1: no colabora
Lenguaje	0: normal; 1: dislalias; 2: disartria; 3: no evaluable, escaso lenguaje en la consulta 4: retraso del lenguaje expresivo.
Atención	0: normal; 1: alterada
Pares craneales	0: normales; 1: alterados.
Tono	0: normal; 1: patológico
Hipotonía	0: no; 1: hipotonía leve con hiperlaxitud; 2: hipotonía moderada-grave.
Localización de la hipotonía	0: global; 1: axial; 2: extremidades superiores; 3: extremidades inferiores
Hipertonía (escala de Aswoth)	0: no; 1: grado 1; 2: grado 1+; 3: grado 2; 4: grado 3; 5: Rigidez
Espasticidad tibial posterior	0: no; 1: si
Espasticidad gastrosóleos	0: no; 1: si
Espasticidad isquiotibiales	0: no; 1: si
Espasticidad psoas	0: no; 1: si
Espasticidad aductores	0: no; 1: si
Espasticidad cuádriceps	0: no; 1: si
Espasticidad miembro superior	0: no; 1: si
Fuerza (medical reseach council)	0: no contracción; 1: contracción sin movimiento de la articulación 2: movimiento de la articulación sobre el plano; 3: movimiento contra gravedad 4: movimiento contra resistencia; 5: normal
Sensibilidad	0: normal; 1: alterada

Reflejos osteotendinosos	0: ausentes; 1: hipoactivos; 2: normales; 3: vivos 4: aumento del área/respuesta cloniforme; 5: no evocados
Datos de afectación cerebelosa	0: no; 1: si
Romberg	0: negativo; 1: positivo
Marcha	0: normal; 1: alterada
Variantes de la marcha	0: no aparecen; 1: puntillas; 2: puntillas + talones.
Gowers	0: negativo; 1: positivo
Datos de piramidalismo	0: no; 1: si
Parálisis cerebral infantil ^a	0: no; 1: si
Tipo de PCI	0: espástica; 1: distónica; 2: mixta
GMFCS⁽¹⁵⁶⁾	0: I; 1: II; 2: III; 3: IV; 4: V
Localización de PCI	0: hemiparesia derecha; 1: hemiparesia izquierda; 2: diparesia; 3: triparesia 4: tetraparesia; 5: monoparesia
Trastorno motor mínimo ^b	0: no; 1: si

^a Diagnóstico de parálisis cerebral infantil según criterios de la European PC Network⁽¹⁵⁵⁾.

^b Pacientes que no cumplían criterios de PCI pero presentaban al menos dos de los siguientes criterios: alteración de la marcha, posturas distónicas, gestos distónicos orofaciales, temblor intencional, dificultades en la coordinación motora gruesa y/o fina. GMFCS: Gross Motor Function Classification System; PCI: parálisis cerebral infantil.

3.5.6. Tabla 26. Test neurodesarrollo

Variable	Codificación
Test realizado	0: Bayley III/PPVT-III; 1: WPPSI-III/WISC/ MABC-2
Bayley III. Puntuación compuesta escala cognitiva	
Bayley III. Percentil escala cognitiva	
Bayley III. Edad de desarrollo cognitiva	Meses
Retraso cognitivo (puntuación compuesta <85)	0: no; 1: si

Cognitivo adelantado (puntuación compuesta >115)	0: no; 1: si
Bayley III. Puntuación compuesta escala motora	
Bayley III. Percentil escala motora	
Bayley III. Edad de desarrollo motor fino	Meses
Bayley III. Edad de desarrollo motor grueso	Meses
Retraso motor global (puntuación compuesta <85)	0: no; 1: si
Motor global adelantado (puntuación compuesta >115)	0: no; 1: si
Retraso motor fino (puntuación escalar ≤7)	0: no; 1: si
Adelanto motor fino (puntuación escalar ≥14)	0: no; 1: si
Retraso motor grueso (puntuación escalar ≤7)	0: no; 1: si
Adelanto motor grueso (puntuación escalar ≤7)	0: no; 1: si
Discrepancia cognitiva/motor fino	0: no; 1: si
Valor absoluto diferencia cognitivo/motor fino	
Mejor cognitivo/motor fino	0: cognitivo; 1 motor fino
Discrepancia cognitiva/motor grueso	0: no; 1: si
Valor absoluto diferencia cognitivo/motor grueso	
Mejor cognitivo/motor grueso	0: cognitivo; 1: motor grueso
Discrepancia motor fino/motor grueso	0: no; 1: si
Valor absoluto diferencia motor fino/motor grueso	
Mejor motor fino/motor grueso	0: motor fino; 1: motor grueso
PPVT-III. Lenguaje puntuación	
PPVT-III. Lenguaje percentil	
PPVT-III. Edad equivalente lenguaje	Meses
Retraso lenguaje receptivo (CI <85)	0: no; 1:si
Lenguaje receptivo adelantado (CI >115)	0: no; 1: si
Retraso global del desarrollo (CD <85 en las tres áreas)	0: no; 1: si
Desarrollo adelantado (CD >115 en las tres áreas)	0: no; 1: si

PREVIAS realizado	0: no; 1: si
PREVIAS global	0: normal; 1: patológico
Previas. Atención visual	0: normal; 1: patológico
Previas. Comunicación visual	0: normal; 1: patológico
Previas. Coordinación viso-motora	0: normal; 1: patológico
Previas. Procesamiento visual	0: normal; 1: patológico
CBCL realizado	0: no; 1: si
CBCL global	0: normal; 1: patológico
CBCL. Impulsividad	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Ansiedad/depresión	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Quejas somáticas	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Introversión	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Problemas de sueño	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Problemas de atención	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Comportamiento agresivo	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Problemas afectivos	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Problemas de ansiedad	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Problemas generalizados del desarrollo	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. TDAH	0: normal; 1: límite; 2: patológico
CBCL. Trastorno oposicionista desafiante	0: normal; 1: límite; 2: patológico
ASQ3 realizado	0: no; 1: si
ASQ3 Comunicación	0: normal; 1: alterado
ASQ3 Motor grueso	0: normal; 1: alterado
ASQ3 Motor fino	0: normal; 1: alterado
ASQ3 Resolución de problemas	0: normal; 1: alterado
ASQ3 Social	0: normal; 1: alterado
MCHAT	0: no precisa realización; 1: normal; 2: patológico

WPPSI-III. Comprensión verbal. Puntuación compuesta

WPPSI-III. Comprensión verbal. Percentil

WPPSI-III. Comprensión verbal. Clasificación 0: medio (90-110); 1: normal-bajo (80-90); 2: inferior (<80)
3: normal-alto (110-120); 4: superior (>120)

WPPSI-III. Razonamiento perceptivo. Puntuación compuesta

WPPSI-III. Razonamiento perceptivo. Percentil

WPPSI-III. Razonamiento perceptivo. Clasificación. 0: medio (90-110); 1: normal-bajo (80-90); 2: inferior (<80)
3: normal-alto (110-120); 4: superior (>120)

WPPSI-III. Velocidad procesamiento. Puntuación compuesta

WPPSI-III. Velocidad procesamiento. Percentil

WPPSI-III. Velocidad procesamiento. Clasificación. 0: medio (90-110); 1: normal-bajo (80-90); 2: inferior (<80)
3: normal-alto (110-120); 4: superior (>120)

WPPSI-III. Memoria de trabajo. Puntuación compuesta

WPPSI-III. Memoria de trabajo. Percentil

WPPSI-III. Memoria de trabajo. Clasificación. 0: medio (90-110); 1: normal-bajo (80-90); 2: inferior (<80)
3: normal-alto (110-120); 4: superior (>120)

WPPSI-III. Cociente intelectual total. Puntuación compuesta

WPPSI-III. Cociente intelectual total. Percentil

WPPSI-III. Cociente intelectual total. Clasificación. 0: medio (90-110); 1: normal-bajo (80-90); 2: inferior (<80)
3: normal-alto (110-120); 4: superior (>120)

MABC-2 Destreza. Percentil

MABC-2 Destreza. Rango 0: normal (>p15); 1: limite (p5-p15); 2: inferior (<p5)

MABC-2 Puntería. Percentil

MABC-2 Puntería. Rango 0: normal (>p15); 1: limite (p5-p15); 2: inferior (<p5)

MABC-2 Equilibrio. Percentil	
MABC-2 Equilibrio. Rango	0: normal (>p15); 1: limite (p5-p15); 2: inferior (<p5)
MABC-2 Puntuación total. Percentil	
MABC-2 Puntuación total. Rango	0: normal (>p15); 1: limite (p5-p15); 2: inferior (<p5)

ASQ-3: Test de edades y etapas; CBCL: Child Behaviour Checklist; MABC-2: Bateria de Evaluación del Movimiento para Niños, Segunda edición; MCHAT: Cuestionario de Autismo en la Infancia-Modificado; PPVT-III: Peabody Picture Vocabulary Test; PREVIAS: Preverbal Visual Assessment; WPPSI-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, Tercera Edición.

3.5.7. Tabla 27. Definiciones evoluciones adversas

	Pronóstico desfavorable	Evolución adversa global	Evolución adversa cognitiva	Evolución adversa motora
Bayley-III CD Cognitivo <85	x	x	x	
Bayley-III CD Motor <85	x	x		x
PPVT-III CD <85	x	x	x	
MABC-2 percentil ≤15	x	x		x
WPPSI-III CIT <80	x	x	x	
PCI	x	x		x
Sordera	x	x		
Epilepsia	x	x		
Ceguera	x	x		
Exitus	x			

MABC-2: Bateria de Evaluación del Movimiento para Niños-2, Segunda edición; PCI: parálisis cerebral infantil; PPVT-III: Peabody Picture Vocabulary Test; WPPSI-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, Tercera Edición.

3.6. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas con mediana y rango intercuartílico (RIC) o media y DE según la distribución de las mismas. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis, según procediera. En las variables en las que el resultado fue una media se utilizó el test T de Student. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Se utilizaron coeficientes de correlación Rho de Spearman (r_s) para evaluar la correlación entre variables cuantitativas. Para determinar el valor de corte óptimo para la puntuación de la RM en relación con la evolución adversa, se realizó un análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) y se expresaron como área bajo la curva (AUC), sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), incluidos los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizaron también modelos predictivos para el resto de variables neonatales. Se consideró que un valor $p < 0,05$ indicaba significación estadística. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 20 (IBM, Armonk, Nueva York, NY, EE.UU.) y con Stata 15.

3.7. Aspectos éticos

Este estudio prospectivo fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital coordinador (CEIC 1243) (Anexo 8.10), y los padres de los niños incluidos en el programa de seguimiento dieron su consentimiento informado para poder llevar a cabo las evaluaciones del neurodesarrollo de sus hijos (Anexo 8.3-8.4).

3.8. Financiación

Este estudio ha contado con diferentes ayudas para su financiación que han sido utilizadas para adquisición de material, cursos de formación y traslados.

- Fundación Ernesto Sánchez-Villares (Nº FESV9/2014) (Anexo 8.11).
- Fundación Burgos para la investigación de la salud (Anexo 8.12).
- BECA 5º año de formación en Neurología Pediátrica concedida por la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) (Anexo 8.13).
- El diseño y objetivos de este trabajo (sin sus resultados) ha sido presentado como comunicación oral en la XL reunión anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, SENEP, celebrada en Madrid del 25-27 de mayo de 2017; siendo agraciada como COMUNICACIÓN PREMIO (Anexo 8.14).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Se incluyeron 223 pacientes igual o mayores a 35 semanas de edad gestacional que cumplieron criterios de asfixia perinatal. Finalmente la cohorte de análisis para el seguimiento fue de 215 pacientes ya que se excluyeron: 1 con cardiopatía congénita, 2 infarto cerebral perinatal, 2 enfermedad neuromuscular, 1 lesión medular, 2 síndromes genéticos.

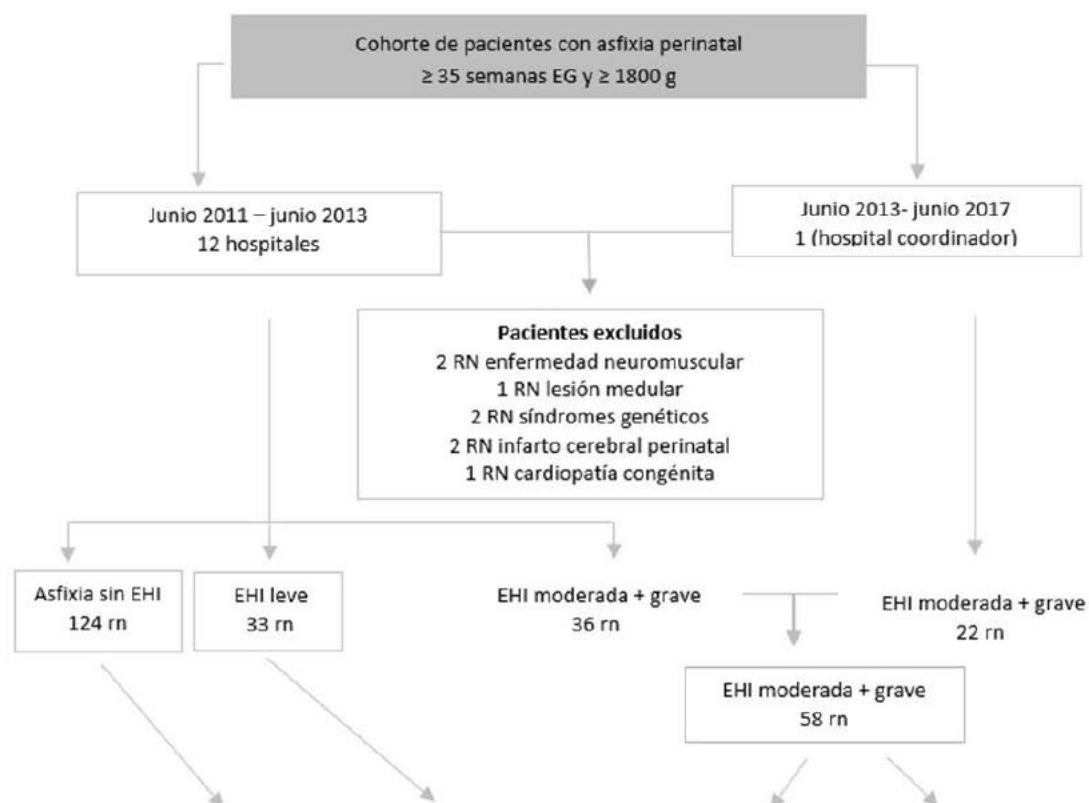
En la figura 8 se detallan los RN incluidos y excluidos en el estudio.

Los siguientes apartados se han dividido por orden de gravedad. Así, inicialmente se recoge la evolución neurológica de los pacientes con asfixia perinatal que no desarrollan EHI. Posteriormente se abordarán los datos clínicos encontrados en la población con EHI leve y por último se detalla la evolución neurológica del grupo EHI moderada y grave.

Dentro de cada apartado, el grupo diana ha sido comparado con aquellos grupos que presentaron menor gravedad al nacer. Así, los datos del grupo con asfixia sin EHI se han comparado con los datos del grupo control. Los datos del grupo con EHI leve se han comparado con los del grupo con asfixia sin EHI y grupo control. Por último el grupo EHI moderada y grave se ha comparado entre ellos y con el grupo control, el grupo con EHI sin asfixia y el grupo con EHI leve. Esto se ha realizado así con la finalidad de evitar repetir datos a lo largo del manuscrito.

Los resultados encontrados se han dividido en una parte inicial que recoge los datos perinatales y el resto de apartados que se presentan hacen referencia a los diferentes datos/evaluaciones llevadas a cabo durante la exploración.

Figura 8 Diagrama de flujo de la cohorte de pacientes con asfixia perinatal



N	Asfixia sin EHI		EHI leve		EHI moderada		EHI grave	
	124		33		38		20	
Fallecidos	0		0		2		12	
Perdidos	6		1		2		0	
Seguidos	118		32		34		8	
	N	Edad meses Mediana (RIC)	N	Edad meses Mediana (RIC)	N	Edad meses Mediana (RIC)	N	Edad meses Mediana (RIC)
Bayley III	93	39 (36; 41)	25	38 (37; 40,5)	27	39 (38; 41)	5	38 (29,5; 40)
PPVT-3								
WPPSI-III	4	68 (60,75; 85)	4	71,5 (66,25; 77,5)	5	77 (73; 79)	3	80 (72; -)
MABC-2								
Teléfono	21	88 (77; 94,5)	3	82 (82; -)	2	58 (23; -)	0	

Bayley-III: EG: edad gestacional; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; g: gramos; MABC-2: Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2; PPVT-3: Peabody Picture Vocabulary Test; RIC: rango intercuartílico; rn: recién nacidos; WPPSI-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, Tercera Edición.

4.1. Seguimiento neurológico de los pacientes con asfixia perinatal sin desarrollo de EHI

De los 124 pacientes que presentaron asfixia perinatal pero que no desarrollaron EHI, todos sobrevivieron al periodo perinatal. El 95% (118/124) de los pacientes accedieron a participar mientras que 6 pacientes [6/124 (5%)] rechazaron participar o no fue posible localizarlos. De los 118 pacientes que aceptaron realizar el seguimiento, a 97 de 118 (82%) se les realizó la exploración en consulta. A los pacientes restantes [21 de 118 (18%)] se les hizo el seguimiento mediante un cuestionario telefónico a una mediana de edad (RIC p25; p75) de 88 meses (77; 94).

4.1.1. Antecedentes perinatales

Las variables perinatales se recogen en la tabla 28. Al comparar el grupo con asfixia sin EHI vs grupo control se observaron las diferencias esperables en las variables relacionadas con el diagnóstico de asfixia perinatal, sin otras diferencias relevantes salvo un ligero aumento de la edad materna ($p < 0,001$) y del peso al nacimiento (pero acorde a la edad gestacional) en la población control ($p = 0,045$).

Tabla 28. Factores periparto de los pacientes con asfixia perinatal sin EHI frente a los controles

	Asfixia sin EHI N=124	Controles N=79	p
Variables obstétricas			
Edad materna (años). Media (DE)	32,42 (5,14)	35,08 (3,96)	0,000
Madre >40 años. n/N (%)	6/122 (5)	10/79 (13)	0,048
Primigesta. n/N (%)	82/124 (66)	39/79 (49)	0,018
Parto instrumental y/o cesárea urgente. n/N (%)	86/124 (69)	32/79 (40)	0,000
Presentación cefálica. n/N (%)	117/124 (94)	79/79 (100)	0,044
Líquido amniótico meconial. n/N (%)	44/118 (37)	14/79 (18)	0,003
RCTG alterado. n/N (%)	82/107 (77)	29/79 (37)	0,000
Evento centinela. n/N (%)	6/123 (5)	0/79 (0)	0,083
Corioamnionitis. n/N (%)	7/107 (6)	1/79 (1)	0,141
Variables neonatales			
Sexo masculino. n/N (%)	65/124 (52)	44/79 (56)	0,648
EG (semanas). Mediana (RIC)	40 (39; 40)	40 (39; 40)	0,409
Peso (gramos). Media (DE)	3113,23 (487,30)	3253,35 (426,85)	0,045
DE peso al nacimiento respecto a la EG. Media (DE)	-0,31 (1,08)	-0,09 (1,00)	0,157
Talla (centímetros). Media (DE)	49,98 (2,44)	50,28 (1,89)	0,819
Perímetro cefálico (centímetros). Media (DE)	34,26 (1,63)	34,38 (1,28)	0,502
DE PC al nacimiento respecto a la EG. Media (DE)	-0,29 (1,49)	-0,304 (1,22)	0,949
REA avanzada. n/N (%)	26/124 (21)	0/79 (0)	0,000
Apgar ≤5 a los 5 minutos. n/N (%)	20/124 (16)	0/79 (0)	0,000
Valor mínimo pH cordón/1º hdv. Mediana (RIC)	6,97 (6,94; 7,00)	7,23 (7,20; 7,28)	0,000

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; hdv: hora de vida; PC: perímetro cefálico; RCTG: registro cardiotocográfico; REA: reanimación; RIC: rango intercuartílico (p25; p75). En negrita valores con p<0,05.

En los siguientes apartados se detallan los diferentes resultados obtenidos durante la evaluación neurológica.

4.1.2. Características generales

Durante la consulta se recogieron los datos del peso, talla y perímetro cefálico de cada niño. No se encontraron diferencias en la somatometría entre ambos grupos (Tabla 29).

Tabla 29. Somatometría en pacientes con asfixia sin EHI y controles

	Asfixia perinatal sin EHI	Controles	p
Peso (kilogramos). Media (DE)	15,57 (2,68)	15,40 (1,92)	0,670
Talla (centímetros). Media (DE)	97,89 (4,92)	97,48 (4,03)	0,887
Perímetro cefálico (centímetros). Media (DE)	50,5 (1,47)	50,29 (1,13)	0,511

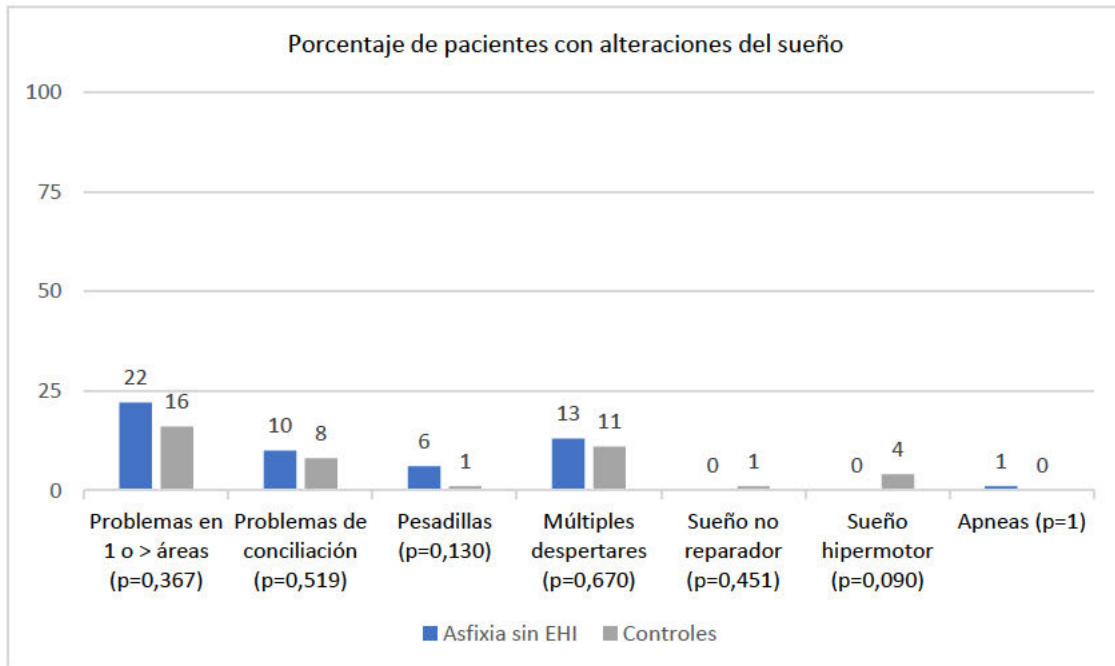
DE: desviación estándar.

Ningún paciente del grupo con asfixia perinatal sin EHI ni de los controles presentó microcefalia. En el grupo con asfixia sin EHI, 5 de 90 pacientes (6%) presentaron macrocefalia frente a ningún paciente de los controles ($p=0,063$).

Al preguntar por la continencia de esfínteres más del 90% en ambos grupos tenían continencia completa diurna y nocturna ($p=0,695$).

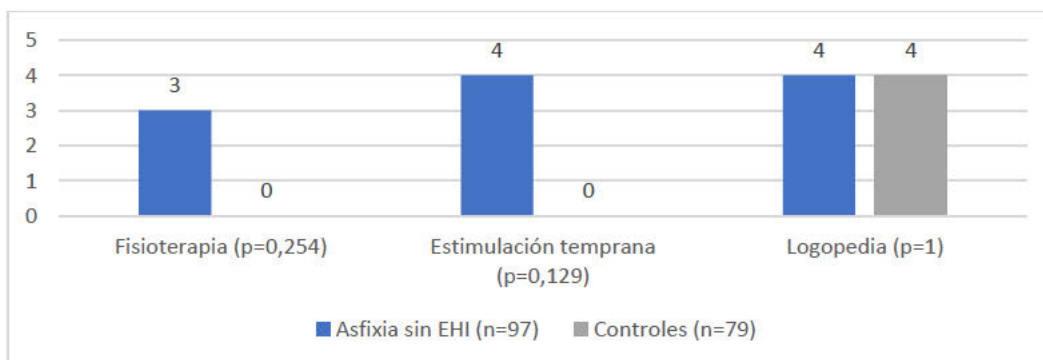
En cuanto al sueño, se realizó una breve entrevista de 5 preguntas (Tabla 24). En ella se evidenció que el 22% (21/96) de los pacientes con asfixia sin EHI presentaban alguna alteración en el sueño frente al 16% (13/79) de los controles, sin hallar diferencias significativas ($p=0,367$). Estas alteraciones se resumen en la figura 9.

Figura 9. Resumen de las alteraciones del sueño encontradas en ambos grupos



El 63% (35/96) de los pacientes con asfixia sin EHI habían acudido o acudían a la guardería en el momento de la exploración frente al 78% (62/79) de los controles ($p=0,031$). Ambos grupos estaban escolarizados en un porcentaje similar (71% asfixia sin EHI vs 63% controles) con una adaptación adecuada en más del 95% en ambos grupos y sin necesidad de apoyos (Figura 10). El 12% (12/79) de los niños con asfixia sin EHI habían sido evaluados en el centro de atención temprana (CAT) frente a 1 de los 79 controles (1%) ($p=0,005$).

Figura 10. Número de pacientes que reciben terapias en el momento de la consulta del grupo de asfixia sin EHI y el grupo control



4.1.3. Exploración física

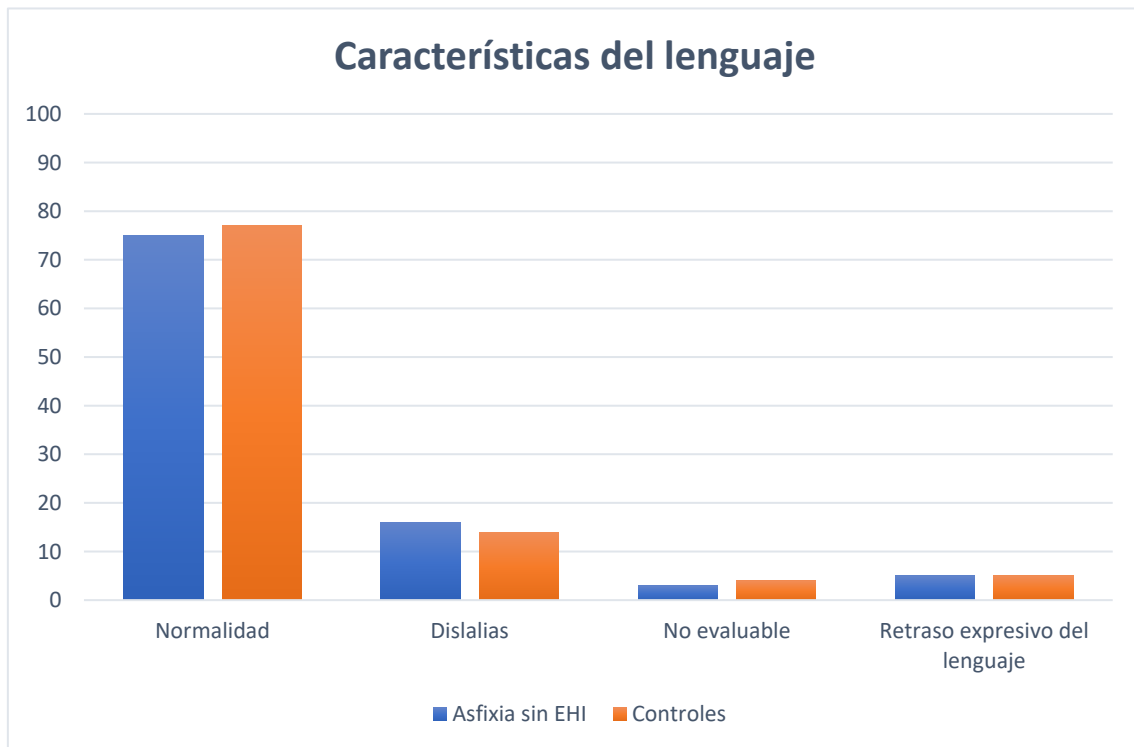
El grupo de pacientes con asfixia perinatal sin EHI presentó peor colaboración ($p=0,043$) y mantuvo peor la atención durante la exploración ($p=0,006$) que el grupo control. En el resto de la exploración neurológica no se identificaron diferencias entre ambos grupos. Así, la exploración de pares craneales, fuerza, sensibilidad, exploración cerebelosa y vestibular fue normal en el 100% de los pacientes con asfixia sin EHI y controles. No se encontraron diferencias en la exploración del tono ($p=0,254$) presentando todos los niños un tono normal, salvo 3 de 97 (3%) con antecedentes de asfixia sin EHI que presentaban hipotonía leve en la exploración.

Más del 90% de los pacientes de ambos grupos presentaban reflejos normales, ningún niño presentaba ni reflejos abolidos ni con aumento del área reflexógena. La marcha fue normal en todos los pacientes salvo en uno (1%) del grupo de asfixia sin EHI que presentaba un retraso de la marcha para la edad. Este niño presentó puntuaciones en los test de desarrollo normales, salvo en el área motora gruesa donde presentaba retraso motor grueso (puntuación escalar ≤ 7). Ningún paciente de ambos grupos presentó trastorno motor, ni en forma de PCI ni en forma de TMM.

Más del 75% de los pacientes con asfixia perinatal sin EHI (74/95) y los controles (61/76) presentaban un lenguaje normal ($p=0,706$). En la figura 11 se resumen las alteraciones del lenguaje encontradas en ambos grupos, el 5% en ambos grupos presentó retraso expresivo del lenguaje ($p=1$).

Ninguno de los pacientes ni del grupo de asfixia sin EHI ni del grupo control presentó sintomatología TEA.

Figura 11. Evolución del lenguaje de casos con asfixia sin EHI y controles



4.1.4. Test de desarrollo

4.1.4.1. Test Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III) y Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III)

Al 96% (93/97) de los niños con asfixia perinatal sin EHI y al 100% de los controles se les realizó el test de Bayley-III/PPVT-III. La edad de exploración fue similar en ambos grupos [mediana, RIC: 39 meses (36; 41) en el grupo asfixia vs 39 meses (37; 41) grupo control (p=0,566)].

No se encontraron diferencias al comparar las puntuaciones medias de las diferentes áreas de desarrollo entre los niños con asfixia sin EHI y los controles. En la tabla 30 se recoge el porcentaje de niños con puntuaciones patológicas (cociente de desarrollo <85) en algún área.

Tabla 30. Porcentaje de pacientes con retraso en las diferentes áreas del desarrollo según el test de Bayley III y PPVT-III

	Asfixia sin EHI	Controles	p
Retraso cognitivo Bayley III. n/N (%)	0/93 (0)	0/79 (0)	NC
Retraso motor Bayley III. n/N (%)	0/93 (0)	0/79 (0)	NC
Retraso motor grueso Bayley III. n/N (%)	6/93 (6)	2/79 (2)	0,291
Retraso motor fino Bayley III. n/N (%)	0/93 (0)	0/79 (0)	NC
Retraso lenguaje PPVT-III. n/N (%)	3/92 (3)	1/79 (1)	0,625

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; NC: no comparable.

4.1.4.2. Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) o Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC-IV) y Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2 (MABC-2)

El resto de pacientes con asfixia sin EHI que fueron explorados en consulta [4/97 (4%)] fueron evaluados mediante el test de inteligencia WPPSI-III/WISC-IV y el test de movimiento MABC-2 a una mediana (RIC: p25; p75) de edad de 68 meses (61; 85). Ninguno de los pacientes con asfixia sin EHI presentó alteración en el test de inteligencia. Así, todos los pacientes presentaron puntuaciones en las diferentes áreas dentro de lo normal. En la tabla 31 se recogen las puntuaciones medias en cada una de las áreas.

Tabla 31. Puntuaciones medias de cada una de las áreas del test WPPSI-III/WISC IV en los pacientes con asfixia sin EHI

Comprensión verbal	Razonamiento perceptivo	Memoria de trabajo	Cociente intelectual total
Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
117 (11)	122 (9)	97 (18)	119 (8)

En cuanto al test MABC, uno de los pacientes [1/4 (25%)] presentó una puntuación total patológica, con puntuación baja en el área de la destreza, estando el resto de áreas (puntería y equilibrio) dentro de lo normal. Este paciente presentaba una exploración neurológica normal sin presentar ningún trastorno motor. Los otros 3 pacientes restantes [3/4 (75%)] presentaron puntuaciones en el test de movimiento dentro de lo normal.

4.1.4.3. Test de edades y etapas (ASQ-3)

En el cuestionario contestado por los padres o el cuidador habitual, no se encontraron diferencias en el porcentaje de niños con test ASQ-3 patológico (Tabla 32). Sin embargo, al comparar las medias de cada área sí que se observaron diferencias en el área motora fina, resolución de problemas y en el área socio-individual, otorgando puntuaciones mayores en estas áreas los padres de los niños con asfixia sin EHI.

Tabla 32. Análisis de las puntuaciones medias y las puntuaciones patológicas del test edades y etapas

Área ASQ-3	Puntuación patológica n/N (%)		Puntuación Media (DE)	
	Asfixia sin EHI	Controles	Asfixia sin EHI	Controles
Comunicación	0/95 (0)	0/78 (0)	59 (2)	58 (3)
Motor grueso	2/95 (2)	5/78 (6)	55 (7)	54 (8)
Motor fino	0/95 (0)	3/78 (4)	56 (6)	52 (9) ^a
Resolución de problemas	2/95 (2)	2/77 (3)	57 (6)	55 (7) ^a
Socio-individual	1/95 (1)	2/77 (3)	55 (6)	53 (7) ^a

^a p<0.05 al comparar asfixia sin encefalopatía y controles. ASQ-3: Test de edades y etapas; DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

4.1.4.4. Evaluación visual. Preverbal Visual Assessment (PreVias)

En cuanto al test de comportamiento visual, el 97% (90/93) de grupo de asfixia sin EHI y el 99% (70/71) del grupo control presentaron puntuaciones dentro de lo normal (p=0,634).

Las áreas comunicación visual, coordinación viso-motora y procesamiento visual estuvieron en rango normal en la totalidad de ambos grupos. Únicamente se observó que la atención visual fue patológica en el 3% (3/93) de los niños con asfixia sin EHI y en el 1% (1/71) de los controles (p=0,634).

4.1.5. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las áreas del test CBCL (tabla 33). Solo se observaron problemas en el área del sueño donde los controles mostraron mayor afectación (p=0,036) que los niños con asfixia sin EHI. Sin embargo, en la entrevista realizada el día de la consulta al preguntar a los padres de forma dirigida por patologías frecuentes del sueño no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos (p=0,367).

Tabla 33. Resumen de puntuaciones en rango patológico en las diferentes áreas del CBCL

	Asfixia sin EHI	Controles	p
Algún área patológica. n/N (%)	16/97 (16)	18/77 (23)	0,255
Impulsividad. n/N (%)	3/95 (3)	2/77 (3)	1
Ansiedad/depresión. n/N (%)	2/97 (2)	1/77 (1)	1
Somatización. n/N (%)	3/97 (3)	3/77 (4)	1
Introversión. n/N (%)	3/95 (3)	1/77 (1)	0,631
Problemas de sueño. n/N (%)	4/95 (4)	10/77 (13)	0,036
Inatención. n/N (%)	1/97 (1)	2/77 (3)	0,585
Agresividad. n/N (%)	2/97 (2)	1/77 (1)	1
Problemas afectivos. n/N (%)	8/97 (8)	5/77 (6)	0,662
Ansiedad. n/N (%)	6/97 (6)	7/77 (9)	0,469
Trastorno generalizado del desarrollo. n/N (%)	6/97 (6)	5/77 (6)	1
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. n/N (%)	2/97 (2)	1/77 (1)	1
Trastorno oposicionista desafiante. n/N (%)	3/97 (3)	3/77 (4)	1

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica. En negrita valores con p<0,05.

4.1.6. Evoluciones adversas

En la tabla 34 se recogen las evoluciones adversas de los pacientes con antecedentes de asfixia sin EHI y de los controles, sin diferencias entre grupos.

Tabla 34. Resumen de las evoluciones adversas en los pacientes casos y controles

	Asfixia perinatal sin EHI	Controles	p
Pronóstico desfavorable. n/N (%)	4/118 (3)	1/79 (1)	0,650
Evolución adversa global. n/N (%)	4/118 (3)	1 /79 (1)	0,650
Evolución adversa cognitiva. n/N (%)	3/118 (2)	1/79 (1)	0,651
Evolución adversa motora. n/N (%)	1/118 (0,8)	0/79 (0)	1

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

4.2. Seguimiento de los pacientes con EHI leve

Se diagnosticaron 33 RN con EHI leve en el periodo de reclutamiento entre junio 2011 y junio 2013. Ninguno de los pacientes de este grupo falleció ni en periodo neonatal ni en periodo más tardío. De los pacientes con EHI leve 1/33 (3%) no fue localizado, en 29/33 (88%) se realizaron las evaluaciones en consulta y al 9% (3/33) se realizó seguimiento telefónico. En este apartado se recogen las características de este grupo y se comparan con el grupo control y con el grupo con asfixia sin EHI.

4.2.1. Antecedentes perinatales

En la tabla 35 se recogen los datos perinatales del grupo con EHI leve y se compara con los grupos control y el grupo con asfixia sin EHI. Salvo las diferencias esperables en los parámetros de asfixia, no se identificaron diferencias entre el grupo EHI leve y el resto de grupos.

Tabla 35. Características de los antecedentes perinatales del grupo EHI leve y comparación de estos con el grupo asfixia sin EHI y el grupo control

	EHI leve N=33	Asfixia sin EHI N=124	p ^a	Controles N=79	p ^b
Variables obstétricas					
Edad materna (años). Media (DE)	32,68 (5,43)	32,42 (5,14)	0,632	35,08 (3,96)	0,062
Madre >40 años. n/N (%)	1/31 (3)	6/122 (5)	1	10/79 (13)	0,176
Primigesta. n/N (%)	18/33 (44)	82/124 (66)	0,219	39/79 (49)	0,217
Parto instrumental y/o cesárea urgente. n/N (%)	21/33 (64)	86/124 (69)	0,531	32/79 (40)	0,025
Presentación cefálica. n/N (%)	33/33 (100)	117/124 (94)	0,346	79/79 (100)	NC
Líquido amniótico meconial. n/N (%)	11/33 (33)	44/118 (37)	0,676	14/79 (18)	0,070
RCTG alterado. n/N (%)	23/29 (79)	82/107 (77)	0,761	29/79 (37)	0,000
Evento centinela. n/N (%)	2/33 (6)	6/123 (5)	0,677	0/79 (0)	0,085
Corioamnionitis. n/N (%)	1/33 (3)	7/107 (6)	0,680	1/79 (1)	0,504
Variables neonatales					
Sexo masculino. n/N (%)	21/33 (64)	65/124 (52)	0,250	44/79 (56)	0,438
EG (semanas). Mediana (RIC)	39 (38; 40)	40 (39; 40)	0,061	40 (39; 40)	0,014
Peso (gramos). Media (DE)	3201,76 (507,60)	3113,23 (487,30)	0,325	3253,35 (426,85)	0,846
DE peso respecto a la EG. Media (DE)	0,66 (1,15)	-0,31 (1,08)	0,104	-0,09 (1,00)	0,463
Talla (cm). Media (DE)	50,80 (2,48)	49,98 (2,44)	0,150	50,28 (1,89)	0,089
Perímetro cefálico (cm). Media (DE)	33,88 (1,69)	34,26 (1,63)	0,229	34,38 (1,28)	0,100
DE PC respecto a la EG. Media (DE)	-0,58 (1,57)	-0,29 (1,49)	0,305	-0,30 (1,22)	0,295
REA avanzada. n/N (%)	9/33 (27)	26/124 (21)	0,439	0/79 (0)	0,000
Apgar ≤5 a los 5 minutos. n/N (%)	10/33 (30)	20/124 (16)	0,066	0/79 (0)	0,000
pH cordón y/o 1 hora de vida. Mediana (RIC)	6,97 (6,88; 7,00)	6,97 (6,94; 7,00)	0,369	7,23 (7,20; 7,28)	0,000
t ^a primeras 6 horas de vida. Mediana (RIC)	36,1 (35,5; 36,5)	35,8 (35,4; 36,2)	0,07	-	-
t ^a ≤33°C primeras 6 horas de vida. n/N (%)	0/32	2/120 (2)	1,0	-	-
t ^a ≥37,5°C primeras 6 horas de vida. n/N (%)	5/32 (16)	12/120 (10)	0,357	-	-

^a p<0,05 entre el grupo EHI leve y grupo asfixia sin EHI. ^b p<0,05 entre el grupo EHI leve y grupo control. cm: centímetros; DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; NC: no comparable; PC: perímetro cefálico; RCTG: registro cardiotocográfico; REA: reanimación; RIC: rango intercuartílico (p25; p75); t^a: temperatura. En negrita valores con p<0,05.

En los siguientes apartados se detallan los diferentes resultados obtenidos durante la evaluación neurológica.

4.2.2. Características generales

Se recogieron las cifras medias de la somatometría del grupo con EHI leve, sin observarse diferencias entre los grupos (Tabla 36).

Tabla 36. Somatometría de los grupos EHI leve, no EHI y grupo control

	EHI leve	Asfixia sin EHI	Controles
	N=33	N=124	N=79
Peso (Kilogramos). Media (DE)	17,18 (5,32)	15,58 (2,68)	15,40 (1,93)
N	26	92	75
Talla (centímetros). Media (DE)	100,01 (9,70)	97,90 (4,92)	97,48 (4,03)
N	26	77	72
Perímetro cefálico (centímetros). Media (DE)	50,70 (2,04)	50,50 (1,47)	50,29 (1,13)
N	28	90	76

DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; N: número total de pacientes.

Tampoco se evidenciaron diferencias en la presencia de microcefalia ni con el grupo con asfixia sin EHI ($p=0,237$) ni con el grupo control ($p=0,269$). Los niños con EHI leve no ingresaron más que los niños con asfixia sin EHI ($p=0,126$) ni que los niños controles ($p=0,883$).

En cuanto a la entrevista del sueño, se observó que 7/29 (24%) de los niños con EHI leve presentaron alguna patología del sueño, siendo más prevalente en el grupo EHI leve los problemas en la conciliación del sueño en 5/29 (17%); sin embargo, no se identificaron diferencias el patrón de sueño del grupo EHI leve vs el grupo con asfixia sin EHI [21/96 (22%); $p=0,798$] y el grupo EHI leve vs grupo control [13/79 (16%); $p=0,362$].

El 79% (23/29) de los pacientes con EHI leve había acudido a la guardería y el 69% (20/29) ya estaban escolarizados, tasas similares a las del grupo no EHI ($p=0,932$) y grupo control ($p=0,584$). Sólo 1 de los 20 niños escolarizados (5%) precisaba apoyos escolares sin observar diferencias con el grupo no EHI ($p=0,431$) ni con el grupo control ($p=1$). Los pacientes con EHI leve acudieron con más frecuencia al CAT, aunque en las terapias de apoyo no hubo diferencias entre ambos grupos (Figura 12 y Tabla 37).

Figura 12. Porcentaje de pacientes con EHI leve que realizaban algún tipo de terapia en el momento de la evaluación

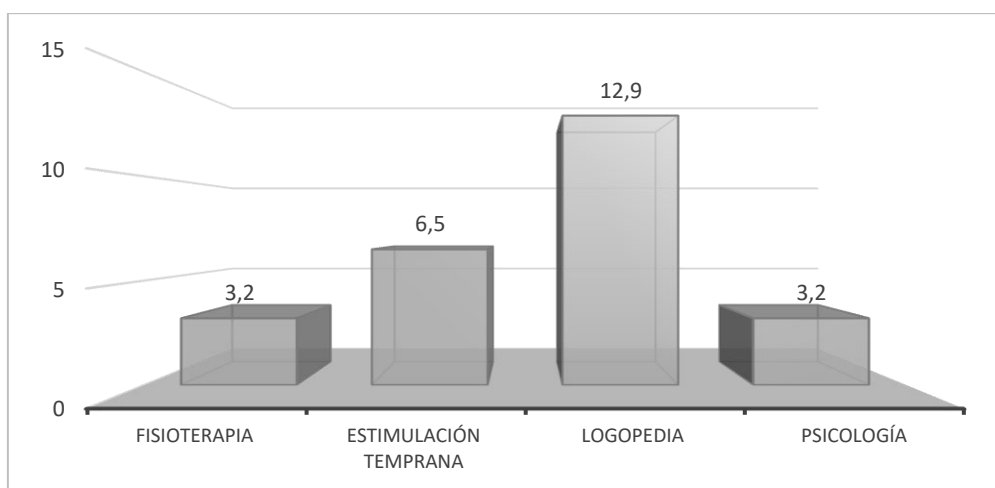


Tabla 37. Diferencias entre grupos en su apoyo en CAT y en otras terapias de soporte

n/N (%)	EHI leve	Asfisia sin EHI	p	Controles	p
Evaluación en el CAT	10/31 (32)	12/97 (12)	0,011	1/79 (1)	0,000
Fisioterapia	1/31 (3)	3/97 (3)	1	0/79 (0)	0,282
Estimulación temprana	2/31 (6)	4/97 (4)	0,632	0/79 (0)	0,078
Logopedia	4/31 (13)	4/98 (4)	0,094	3/79 (4)	0,097
Psicología	1/31 (3)	0/97 (0)	0,242	0/79 (0)	0,282

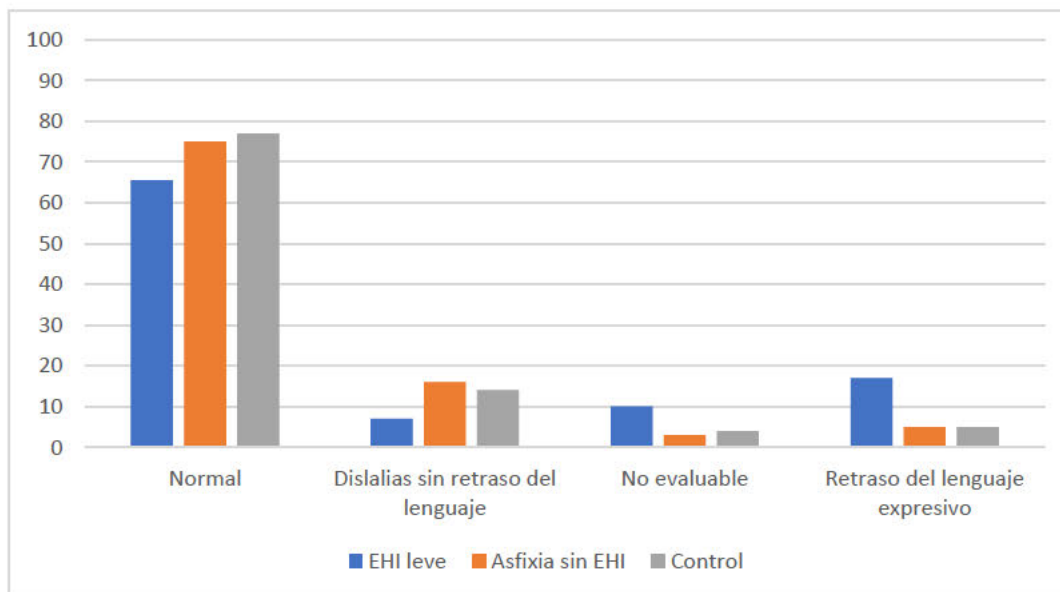
CAT: centro de atención temprana; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica. En negrita valores con $p<0,05$.

4.2.3. Exploración física

Durante la exploración, todos los pacientes salvo 2 de los 29 explorados (7%) colaboraron de forma adecuada, similar a lo observado en el grupo asfícticos sin EHI ($p= 1$) y al grupo control ($p=0,175$). Sin embargo, al analizar la atención se observó que 5 de 29 pacientes (17%) perdieron la atención, siendo más frecuente que en el grupo control [2/79 (2%)($p=0,015$)], pero similar al grupo con asfixia sin EHI [14/97 (14%)($p=0,769$)].

En cuanto al desarrollo del lenguaje, el 65% de los pacientes con EHI leve (19/29) presentaron un lenguaje expresivo normal. Las alteraciones del lenguaje de esta población se detallan en la figura 13. Al comparar los pacientes con lenguaje normal vs retraso del lenguaje expresivo se evidenció que 5 de 29 pacientes (17%) del grupo EHI leve presentaba retraso del lenguaje expresivo frente a 5/98 (5%) en el grupo de asfixia sin EHI ($p=0,050$) y 4/79 (5%) del grupo control ($p=0,056$).

Figura 13. Características del lenguaje expresivo en la población EHI leve, asfixia sin EHI y grupo control



En el resto de la exploración ninguno de los pacientes del grupo EHI leve presentó alteración ni en los pares craneales, fuerza, sensibilidad ni en los reflejos osteotendinosos. Además, todos los pacientes mostraron una exploración cerebelosa y vestibular normal así como una marcha normal y maniobra de Gowers negativa. Tampoco se hallaron pacientes con sintomatología TEA. No hubo diferencias con el grupo asfixia sin EHI ni con grupo control.

En cuanto al trastorno motor, 1 de los 29 niños (3%) con EHI leve explorados en consulta presentó hipotonía axial leve con hiperlaxitud. Este paciente no mostró alteraciones en los test de desarrollo motor. Ningún paciente con EHI leve presentó TMM ni PCI similar a lo encontrado en el grupo no EHI y en el grupo control.

4.2.4. Test de desarrollo

4.2.4.1. Test Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III) y Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III)

De los 29 pacientes explorados en consulta a 25 de ellos (86%) se les realizó test Bayley III y a 24 (83%) se les completó con test PPVT-III. Uno de los pacientes no colaboró a la hora de realizar el test PPVT-III. El test de Bayley-III/PPVT-III se realizó a una mediana (RIC: p25; p75) de edad de 38 meses (37; 40), edad similar a la de los otros dos grupos comparados (Tabla 38). En la figura 14 se detallan los resultados de los test Bayley III y PPVT-III y se clasifican en retraso, adelanto o normalidad para cada una de las diferentes áreas del desarrollo.

Estos resultados analizados de forma categórica (test alterado) no presentaron diferencias estadísticamente significativas ni con el grupo con asfixia sin EHI ni con el grupo control. Sin embargo, al comparar las puntuaciones medias de los resultados hallados en cada una de las áreas se evidenció que los pacientes del grupo control presentaban mejores puntuaciones medias a nivel cognitivo ($p=0,047$) y motor grueso ($p=0,049$), aunque no en motor

global o fino, que los pacientes con EHI leve. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre las puntuaciones medias obtenidas en el grupo EHI leve y el grupo asfisia sin EHI (Tabla 38).

Figura 14. Porcentaje de pacientes con EHI leve que presentó retraso, normalidad o adelanto en algún área tanto del test Bayley III, así como del test PPVT-III

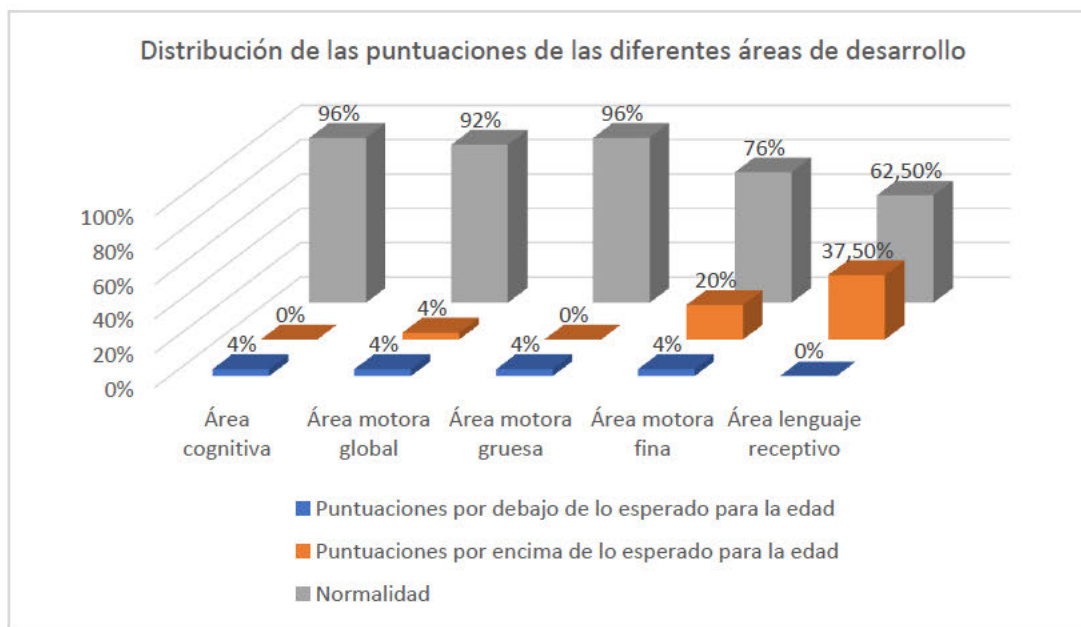


Tabla 38. Puntuaciones medias de las diferentes áreas de desarrollo del test Bayley-III/PPVT-III en el grupo EHI leve, grupo con asfisia sin EHI y grupo control

Puntuaciones	EHI leve N= 25	Asfisia sin EHI N= 93	p	control N= 79	p
Edad de evaluación (meses)	38	39	0,995	39	0,701
Mediana (RIC)	(37; 40)	(36; 41)		(37; 41)	
Cognitiva. Media (DE)	99,8 (6,94)	102,5 (9,80)	0,469	105,0 (10,79)	0,047
Motor global. Media (DE)	104,8 (8,77)	107,8 (10,98)	0,318	107,8 (8,81)	0,285
Motor grueso. Media (DE)	9,7 (1,27)	9,8 (2,01)	0,696	10,3 (1,43)	0,049
Motor fino. Media (DE)	11,7 (2,07)	12,5 (2,41)	0,256	12,2 (2,06)	0,548
Lenguaje. Media (DE)	110,1 (11,05)	109,8 (9,94)	0,951	108,2 (9,76)	0,731

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica. RIC: rango intercuartílico. En negrita valores con $p < 0,05$.

4.2.4.2. Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) o Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC-IV) y Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2 (MABC-2)

Hubo 4 pacientes con una edad posterior [mediana (RIC: p25; p75) 71,5 meses (66,25; 77,5)] a los que se les evaluó el desarrollo cognitivo mediante la escala WPPSI-III/WISC IV y el desarrollo motor mediante la escala MABC-2. Un paciente con EHI leve presentó alteración en la escala de comprensión verbal, sin alteración en el resto de las áreas cognitivas (Tabla 39). Los 4 pacientes presentaron puntuaciones totales dentro de lo normal en el test MABC-2, aunque uno de ellos presentó retraso en el área de la destreza.

Tabla 39. Hallazgos en las puntuaciones del test WPPSI-III/WISC IV en el grupo de pacientes con EHI leve y el grupo no EHI y las diferencias encontradas entre ambos

		EHI leve (N=4)	Asfisia sin EHI (N=4)	p
Edad	Mediana (RIC)	71,5 (66,25; 77,5)	68 (60,75; 85)	0,686
Comprensión Verbal	% pacientes con puntuación <80. n/N (%)	1/4 (25)	0/4 (0)	NC
	Puntuación. Media (DE)	94,00 (13,37)	116,75 (11,18)	0,057
Razonamiento Perceptivo	% pacientes con puntuación <80. n/N (%)	0/4 (0)	0/4 (0)	NC
	Puntuación. Media (DE)	113,00 (11,63)	122,50 (8,74)	0,343
CI total	% pacientes con puntuación <80. n/N (%)	0/4 (0)	0/4 (0)	NC
	Puntuación. Media (DE)	104,50 (8,35)	120,25 (9,11)	0,057

CI: cociente intelectual; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; NC: no comparable.

4.2.4.3. Test de edades y etapas (ASQ-3)

De los 27 pacientes con EHI leve a los que se les administró el test ASQ-3, 1 de ellos (4%) presentó el test patológico al presentar la puntuación del área social por debajo del límite inferior de la normalidad (durante la exploración no impresionó de alteración en la socialización). No se identificaron diferencias entre los resultados en el ASQ-3 del grupo EHI leve y del grupo con asfisia sin EHI ($p=1$) ni entre los pacientes del grupo EHI leve y el grupo control ($p=0,447$).

4.2.4.4. Evaluación visual. Preverbal Visual Assessment (PreVias)

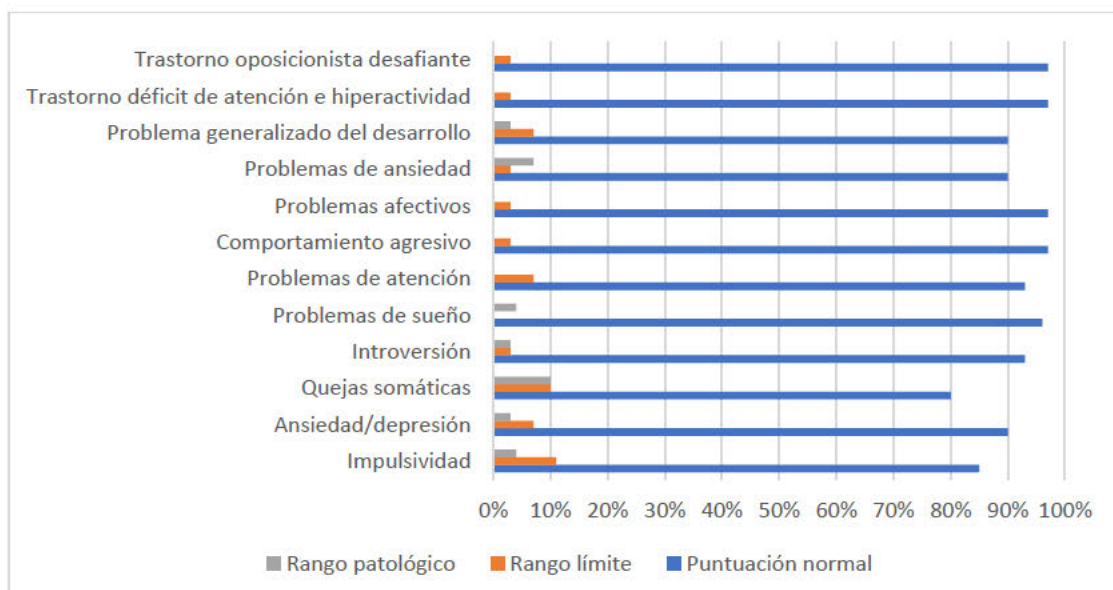
De los 25 pacientes con EHI leve a los que se les pasó el test Previas todos presentaron puntuaciones normales en todas las áreas (atención visual, comunicación visual, coordinación viso-motora y procesamiento visual), sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes con EHI leve y no EHI ($p=1$) y los pacientes EHI leve y grupo control ($p=1$).

4.2.5. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)

El 17% de los pacientes con EHI leve (5/29) presentaron algún área en rango patológico en el test CBCL, sin encontrar diferencias con la población no EHI [16/97(16%), $p=1$] ni con los controles [18/77(23%), $p=0,495$].

En la figura 15 se indica el porcentaje de pacientes que presentaban puntuaciones dentro de lo normal (percentil ≤ 92), en rango límite (percentil 93-97) y en rango patológico (percentil >97) en las diferentes áreas del CBCL. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones del grupo EHI leve y las puntuaciones del grupo con asfisia sin EHI y del grupo control.

Figura 15. Porcentaje de pacientes con los diferentes rangos de puntuación en las distintas áreas del CBCL



4.2.6. Evoluciones adversas

En la tabla 40 se recogen las evoluciones adversas de los pacientes con EHI leve y se comparan con las evoluciones adversas del grupo con asfixia sin EHI y el grupo control. Como puede observarse en la tabla no se identificaron diferencias con significación estadística.

Tabla 40. Porcentaje de pacientes con EHI leve, no EHI y controles que presentan evolución adversa en el desarrollo

	EHI leve	Asfixia sin EHI	p	EHI leve	Controles	p
Pronóstico desfavorable. n/N (%)	1/32 (3)	4/118 (3)	1	1/32 (3)	1/79 (1)	0,495
Evolución adversa global. n/N (%)	1/32 (3)	4/118 (3)	1	1/32 (3)	1/79 (1)	0,495
Evolución adversa cognitiva. n/N (%)	1/32 (3)	3/118 (2)	1	1/32 (3)	1/79 (1)	0,495
Evolución adversa motora. n/N (%)	1/32 (3)	1/118 (0,8)	0,382	1/32 (3)	0/79 (0)	0,288

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

4.3. Seguimiento neurológico de los pacientes con EHI moderada y grave

Entre junio de 2011 y junio de 2013 se reclutaron 41 recién nacidos con EHI moderada y grave. Desde junio 2013 a diciembre 2017 otros 22 recién nacidos con EHI moderada y grave fueron reclutados por el hospital coordinador siguiendo el mismo protocolo. De los 63 RN con EHI moderada y grave 5 fueron excluidos del programa por tener otra patología neurológica asociada (enfermedad neuromuscular (n=2); lesión medular (n=1); síndromes genéticos (n=2). En la figura 8 se recoge el esquema de inclusión de los pacientes.

4.3.1. Antecedentes perinatales

Las principales características perinatales de los 58 neonatos incluidos, 38 con EHI moderada y 20 con EHI grave, se muestran en la tabla 41.

En esta tabla se comparan las principales características obstétricas y neonatales del grupo EHI moderado vs el grupo EHI grave y sus diferencias.

Tabla 41. Características obstétricas y neonatales de la cohorte de pacientes con EHI moderada vs EHI grave

	EHI moderada N=38	EHI grave N=20	p
Variables obstétricas			
Edad materna (años). Media (DE)	32,3 (6,2)	32,7 (5,8)	0,818
Madre >40 años. n/N (%)	3/38 (8)	1/18 (6)	1
Primigesta. n/N (%)	18/38 (47)	14/19 (74)	0,059
Parto instrumental y/o cesárea urgente. n/N (%)	29/38 (76)	17/20 (85)	0,515
Presentación cefálica. n/N (%)	37/38 (97)	18/19 (95)	1
Líquido amniótico meconial. n/N (%)	16/38 (42)	4/20 (20)	0,092
RCTG alterado. n/N (%)	29/31 (94)	15/17 (88)	0,607
Evento centinela. n/N (%)	8/38 (21)	6/20 (30)	0,525
Corioamnionitis. n/N (%)	6/35 (17)	0/20 (0)	0,159
Variables neonatales			
Sexo masculino. n/N (%)	21/38 (55)	10/20 (50)	0,702
EG (semanas). Mediana (RIC)	39 (38; 40)	37,5 (36; 39)	0,040
Peso (gramos). Media (DE)	3209,5 (536,6)	2785,7 (570,1)	0,007
DE peso al nacimiento respecto a la EG. Media (DE)	0,12 (1,19)	-0,10 (-0,98)	0,093
Talla (centímetros). Media (DE)	50,9 (2,0)	48,5 (3,0)	0,014
Perímetro cefálico (centímetros). Media (DE)	34,2 (1,6)	33,4 (1,2)	0,088
DE PC al nacimiento respecto a la EG. Media (DE)	-0,20 (1,51)	-0,51 (1,05)	0,404
REA avanzada. n/N (%)	27/38 (71)	18/20 (90)	0,184
Apgar ≤5 a los 5 minutos. n/N (%)	25/38 (66)	18/20 (90)	0,040
Mínimo pH cordón/1º hora de vida. Mediana (RIC)	6,96 (6,8; 7,08)	6,8 (6,73; 6,98)	0,012
Tratamiento con hipotermia terapéutica	29/38 (76)	20/20 (100)	0,021
Edad de vida (horas) a la que alcanza la temperatura rectal <34°C, mediana (RIC)	2,5 (1;5)	1 (0,5;2,75)	0,035

Alcance de la t ^a central ≤3 horas de vida. n/N (%)	18/29 (62)	16/20 (80)	0,181
t ^a durante las primeras 6 horas de vida, mediana (RIC)	34,9 (34; 35,7)	34 (33,5; 34,8)	0,074
t ^a ≤33°C durante las primeras 6 horas de vida. n/N (%)	10/30 (33)	10/13 (77)	0,008
t ^a ≥37,5°C durante las primeras 6 horas de vida. n/N (%)	3/30 (8)	0/13	1
Crisis clínicas y/o eléctricas. n/N (%)	10/38 (26)	13/20 (65)	0,004
Patrón aEEG anormal <72 horas ^a . n/N(%)	26/33 (79)	20/20 (100)	0,037
Realización de RM cerebral. n/N (%)	30/38 (79)	10/20 (50)	0,024
RM con hallazgos patológicos. n/N(%)	19/30 (63)	7/10 (70)	1
Fallecimiento. n/N (%)	2/38 (5)	12/20 (60)	0,000

^a Incluye los trazados de aEEG discontinuo, brote supresión, bajo voltaje y plano. aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud; DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; EHI: encefalopatía hipóxica isquémica; PC: perímetro cefálico; RCTG: registro cardiotocográfico; REA: reanimación; RIC: rango intercuartílico (p25; p75); RM: resonancia magnética; t^a: temperatura. En negrita valores con p<0,05.

Destaca mayor gravedad en los parámetros que indican asfixia perinatal (Apgar y pH), así como en la repercusión vital y neurológica (crisis, trazado aEEG, fallecimiento). No se encontraron diferencias en los hallazgos patológicos de la RM, pero en el 50% de los pacientes con EHI grave no se realizó RM (10/20). Esto es debido a que durante los primeros años del tratamiento de los RN con EHI grave, si el paciente presentaba un estado de coma, (especialmente si existía disfunción de troncoencéfalo), un aEEG patológico persistente, hallazgos patológicos en la ecografía, así como valores de enolasa elevados (no se realizaron en todos los casos), no se realizaba RM para la toma de decisiones de adecuación del esfuerzo terapéutico.

Catorce neonatos fallecieron (24%), a una edad (mediana; p25-75) de 22; 22-87 horas postnatales; todos ellos en periodo neonatal salvo un paciente que falleció a los 4 meses. De los 14 fallecidos, 12 (86%) tenían EHI grave.

En el 71% (10/14), el fallecimiento se produjo como consecuencia de decisiones de AET y en el 29% restante (4/14) por fracaso del tratamiento intensivo.

Se aplicó HT a 49 neonatos (84%) con EHI moderada y grave en los que se alcanzó una temperatura central diana de 33-34 °C a una edad (mediana; p25-75) de 1; 1-4,25 hora de vida. Nueve neonatos no fueron enfriados: dos debido a su inestabilidad clínica para ser trasladados al centro de referencia; y siete porque se les diagnosticó EHI leve, aunque los expertos a través de la revisión posterior de las filmaciones señalaron que mostraban EHI moderada. Todos los neonatos tratados con HT, excepto dos pacientes en coma, recibieron sedación durante el tratamiento. Destaca también que los pacientes con EHI grave alcanzaron la temperatura diana de 33-34 °C central a una edad inferior que aquellos con EHI moderada [1 hora (0,5; 2,75) vs 2,5 horas (1;5); $p=0,035$] aunque ambos grupos alcanzaron la temperatura diana a una edad inferior a las 3 horas de vida en un porcentaje similar.

En la tabla 42 se resumen las características del grupo EHI moderada y grave en conjunto y se compara con el resto de grupos.

Como puede observarse en esta tabla, se detectaron diferencias entre el grupo EHI moderada y grave y el resto de grupos en aquellas variables que indican asfixia perinatal, siendo estas variables más frecuentes y graves en el grupo EHI moderada y grave. En esta tabla no se reflejan algunas de las variables incluidas en la tabla anterior respecto al aEEG o RM. Tampoco se reflejan en la tabla variables relacionadas con la HT porque en nuestro programa no se ofrece de forma general HT en los RN con EHI leve.

Además, el grupo control presentó medias de peso y perímetro cefálico mayores ($p=0,020$ y $p=0,028$ respectivamente). Sin embargo, esto es secundario a que los niños con EHI moderada y grave presentaban ligeramente menos edad gestacional al nacer que el grupo control ($p=0,003$), al calcular la desviación estándar de peso y perímetro cefálico respecto a la

edad gestacional, no se identificaron diferencias ni en el peso ($p=0,794$), ni en el perímetro cefálico ($p=0,879$).

Tabla 42. Características obstétricas y neonatales del grupo EHI moderada y grave en conjunto y sus diferencias con el grupo EHI leve, grupo asfixia sin EHI y grupo control

	EHI moderada y grave	EHI leve	Asfixia sin EHI	Controles
	N=58	N=33	N=124	N=79
Variables obstétricas				
Edad materna (años). Media (DE)	32,39 (6,1)	32,68 (5,4)	32,42 (5,1)	35,08 (3,9) ^c
Madre >40 años. n/N (%)	4/56 (7)	1/31 (3)	6/122 (5)	10/79 (13)
Primigesta. n/N (%)	32/57 (56)	18/33 (44)	82/124 (66)	39/79 (49)
Parto instrumental y/o cesárea urgente. n/N (%)	46/58 (79)	21/33 (64)	86/124 (69)	32/79 (40) ^c
Presentación cefálica. n/N (%)	55/57 (96)	33/33 (100)	117/124 (94)	79/79 (100)
Líquido amniótico meconial. n/N (%)	20/58 (34)	11/33 (33)	44/118 (37)	14/79 (18) ^c
RCTG alterado. n/N (%)	44/48 (92)	23/29 (79)	82/107 (77) ^b	29/79 (37) ^c
Evento centinela. n/N (%)	14/58 (24)	2/33 (6) ^a	6/123 (5) ^b	0/79 (0) ^c
Corioamnionitis. n/N (%)	6/51 (12)	1/33 (3)	7/107 (6)	1/79 (1) ^c
Variables neonatales				
Sexo masculino. n/N (%)	31/58 (53)	21/33 (64)	65/124 (52)	44/79 (56)
EG (semanas). Mediana (RIC)	39 (37; 40)	39 (38; 40)	40 (39; 40) ^b	40 (39; 40) ^c
Peso (gramos). Media (DE)	3069 (583,2)	3201,76 (507,60)	3113,23 (487,30)	3253,35 ^c (426,85)
DE peso respecto a la EG. Media (DE)	-0,45 (1,14)	0,66 (1,15)	-0,31 (1,08)	-0,09 (1,00)
Talla (cm). Media (DE)	50,03 (2,61)	50,80 (2,48)	49,98 (2,44)	50,28 (1,89)

Perímetro cefálico (cm). Media (DE)	33,81 (1,49)	33,88 (1,69)	34,26 (1,63)	34,38 (1,28) ^c
DE PC respecto a la EG. Media (DE)	-0,31 (1,38)	-0,58 (1,56)	-0,29 (1,49)	-0,30 (1,22)
REA avanzada. n/N (%)	45/58 (78)	9/33 (27) ^a	26/124 (21) ^b	0/79 (0) ^c
Apgar ≤5 a los 5 minutos. n/N (%)	42/57 (74)	10/33 (30) ^a	20/124 (16) ^b	0/79 (0) ^c
pH cordón y/o 1 hora de vida.	6,85	6,97	6,97 ^b	7,23 ^c
Mediana (RIC)	(6,8; 7,11)	(6,88; 7,00)	(6,94; 7,00)	(7,20; 7,28)
t ^a las primeras 6 horas de vida.	34,4	36,1	35,8	-
Mediana (RIC)	(33,9; 35,5)	(35,5; 36,5) ^a	(35,4; 36,2) ^b	
t ^a ≤33°C las primeras 6 horas de vida.	20/43 (47)	0/32 (0) ^a	2/120 (2) ^b	-
n/N (%)				
t ^a ≥37,5°C las primeras 6 horas de vida. n/N (%)	3/43 (7)	5/32 (16)	12/120 (10)	-

^a p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo EHI leve. ^b p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo con asfixia sin EHI. ^c p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo control. Cm: Centímetros; DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; PC: perímetro cefálico; RCTG: registro cardiotocográfico; REA: reanimación; RIC: rango intercuartílico (p25; p75); t^a: Temperatura.

En los siguientes apartados se detallan los diferentes resultados obtenidos durante la evaluación neurológica.

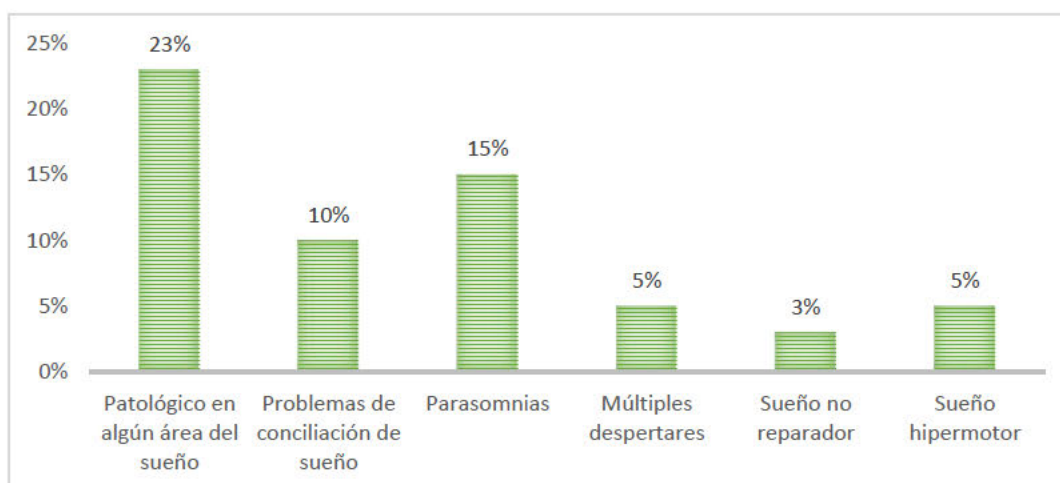
4.3.2. Características generales

Los pacientes con EHI moderada y grave ingresaron con igual frecuencia que el resto de grupos sin encontrar diferencias con ninguno. El 15% (6/39) de los pacientes del grupo EHI moderada y grave no presentaba continencia de esfínteres en el momento de la exploración,

siendo este porcentaje más alto a igual edad de exploración que en el resto de grupos [EHI leve (0%; $p=0,034$); asfixia sin EHI (4%; $p=0,034$) y controles (3%; $p=0,018$)].

Al preguntar a los padres sobre problemas del sueño, el 23% (9/39) de los pacientes con EHI moderada y grave presentaban algún área patológica, sin observar diferencias con el resto de grupos. La única diferencia observada fue que el 23% (9/39) de los niños con EHI moderada y grave presentaban parasomnias, siendo más frecuentes que en el grupo control ($p=0,005$). En la figura 16 se recogen los diferentes trastornos del sueño del grupo con EHI moderada y grave.

Figura 16. Trastornos del sueño en pacientes con EHI moderada y grave



El 60% de los pacientes con EHI moderada y grave habían ido a la guardería, porcentaje similar al resto de grupos, salvo en el grupo control cuya asistencia fue mayor ($p=0,033$).

El 77% de los niños con EHI moderada y grave ya estaban escolarizados en el momento de la evaluación, porcentaje más elevado que el resto de grupos aunque sin diferencias estadísticamente significativas [controles: 50/79 (63%); asfixia sin EHI: 67/96 (70%); EHI leve: 20/29 (69%)]. De los niños escolarizados con EHI moderada y grave, el 16% (5/31) precisaban apoyos escolares en mayor porcentaje que el resto de grupos [EHI leve: 1/22 (4%); asfixia sin EHI: 1/68 (1,5%) y controles: 2/50 (4%)].

El 21% (8/38) de los pacientes con EHI moderada y grave tuvieron problemas con la adaptación a las escuelas infantiles o al colegio, a diferencia del grupo control y del grupo asfixia sin EHI los cuales tuvieron menos problemas en la adaptación ($p=0,002$ y $p=0,003$).

Los pacientes del grupo EHI moderada y grave realizaban terapias en mayor porcentaje que el resto de grupos, como se muestra en la tabla 43. Además, mayor número de niños habían sido evaluados por el centro de atención temprana de su zona.

Tabla 43. Terapias que precisaban los pacientes con EHI moderada y grave y la comparación con el resto de grupos

	EHI moderada+grave	EHI leve	Asfixia sin EHI	Controles
Fisioterapia. n/N (%)	6/39 (15)	1/31 (3)	37/97 (3) ^b	0/79 (0) ^c
Estimulación temprana. n/N (%)	14/39 (36)	2/31 (6) ^a	4/97 (4) ^b	0/79 (0) ^c
Logopedia. n/N (%)	11/39 (28)	4/31 (13)	4/97 (4) ^b	3/79 (4) ^c
Evaluación en CAT. n/N (%)	27/39 (69)	10/31 (32) ^a	12/97 (12) ^b	1/79 (1) ^c

^a $p<0,05$ entre el grupo EHI moderado y grave y grupo EHI leve. ^b $p<0,05$ entre el grupo EHI moderado y grave y grupo con asfixia sin EHI. ^c $p<0,05$ entre el grupo EHI moderado y grave y grupo control. CAT: centro de atención temprana; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

La población EHI moderada y grave mostraba una somatometría en el momento de la exploración similar a los otros grupos (Tabla 44).

Tabla 44. Datos somatométricos de la población EHI en el momento de la exploración

	EHI moderada y grave
Peso (kilogramos). Media (DE)	16,23 (4,15)
Talla (centímetros). Media (DE)	101,26 (10,20)
Perímetro cefálico (centímetros). Media (DE)	50,10 (1,98)

DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

Se estudiaron las características generales y posibles diferencias entre el grupo EHI moderada y el grupo EHI grave. No hubo diferencias en la procedencia ($p=0,355$), ni en la somatometría [peso ($p=0,390$); talla ($p=0,611$); perímetro cefálico ($p=0,896$)] ni tampoco en el patrón de sueño ($p=0,650$). Sin embargo, si se observó que hasta la mitad de pacientes (3/6) del grupo EHI grave necesitaron apoyos escolares frente al 8% (2/25) de los niños con EHI moderada ($p=0,038$).

4.3.3. Exploración física

De los 58 pacientes de este grupo, se evaluaron en consulta 40 pacientes de los cuales el 80% (32/40) habían sido clasificados como EHI moderada y el 20% (8/40) como EHI grave. El 5% (2/40) de los pacientes impresionaban de posible discapacidad intelectual, es decir, no presentaban capacidades ni habilidades intelectuales esperadas para la edad. Aunque esta impresión puede entenderse como un criterio subjetivo, este criterio fue común para todos los pacientes evaluados ya que todos fueron explorados por la misma neuropediatra. Sin embargo, a la hora de realizar los test de desarrollo, ambos presentaron puntuaciones normales aunque en rango bajo (cociente de desarrollo 85 y 90, respectivamente). No hubo diferencias con el resto de grupos en este aspecto.

El 10% (4/40) de los niños del grupo con EHI moderada y grave no colaboraron, porcentaje superior al encontrado en los controles ($p=0,043$) y además, el 35% (14/40) de los pacientes EHI moderada y grave presentaron mayores tasas de déficit de atención que el grupo con asfixia sin EHI ($p=0,007$) y el grupo control ($p=0,000$). Sin embargo, los datos de inatención no fueron exclusivos del grupo EHI moderada y grave ya que tanto el grupo con asfixia sin EHI ($p=0,006$) como el grupo EHI leve ($p=0,015$) presentaron más inatención que el grupo control.

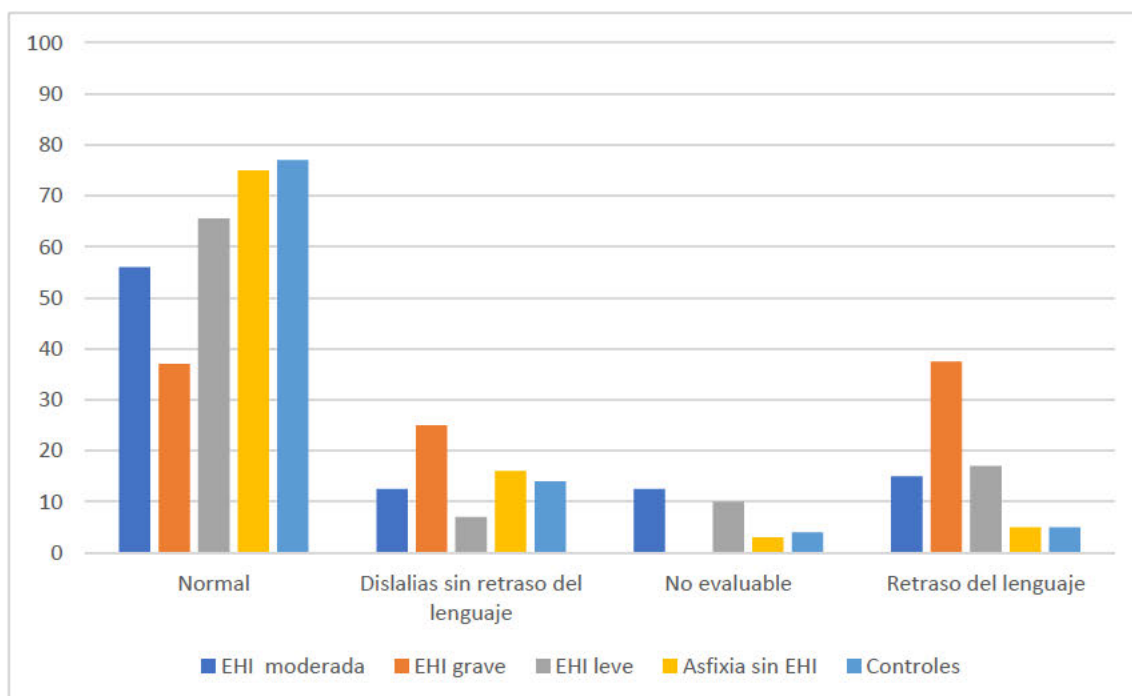
Ninguno de los pacientes del grupo EHI moderada y grave presentó alteraciones en los pares craneales, ni se evidenció patología a nivel cerebeloso ni vestibular.

Ninguno de los niños presentó maniobra de Gowers positiva. Estos hallazgos son similares a los encontrados en las exploraciones realizadas en el resto de grupos.

Se analizó el porcentaje de pacientes con sospecha de trastorno del espectro autista (TEA) y se observó que el 7% (3/40) de los pacientes con EHI moderada y grave presentaba sintomatología TEA, frente a ningún caso en el grupo de asfixia sin EHI ($p=0,019$), en el grupo control ($p=0,038$) o el grupo con EHI leve ($p= 0,251$).

Las características del lenguaje de la población con EHI moderada y grave se detallan en la figura 17. El 58% (21/36) de los pacientes con EHI moderada y grave presentaron un lenguaje normal, porcentaje más bajo al encontrado en la población con asfixia sin EHI ($p=0,025$) y que en el grupo control ($p=0,014$).

Figura 17. Características del lenguaje de la población con EHI moderada y grave y los pacientes con EHI leve, asfixia sin EHI y pacientes controles



Lo más destacable de la exploración del grupo EHI moderada y grave fue la presencia de trastornos motores en 9/42 pacientes (21%) (Tabla 45); 3/42 (7%) presentaron PCI.

Tabla 45. Trastorno motor en el grupo con EHI moderada y grave y comparación con el resto de grupos

	EHI moderada+grave	EHI leve	Asfixia sin EHI	Controles
PCI. n/N (%)	3/42 (7)	0/32 (3)	0/118(0) ^b	0/79 (0) ^c
TMM. n/N (%)	6/42 (14)	0/32 (0) ^a	0/118(0) ^b	0/79 (0) ^c
PCI o TMM. n/N (%)	9/42 (21)	0/32 (3) ^a	0/118(0) ^b	0/79 (0) ^c

^a p<0,05 entre el grupo EHI moderada y grave y grupo EHI leve. ^b p<0,05 entre el grupo EHI moderada y grave y grupo con asfixia sin EHI. ^c p<0,05 entre el grupo EHI moderada y grave y grupo control. EHI: encefalopatía hipóxica isquémica. PCI: parálisis cerebral infantil. TMM: trastorno motor mínimo.

Todos los niños con PCI (3/3) presentaban deambulación independiente, dos tenían una disfunción motora GMFCS-I y el otro, GMFCS-II. Seis pacientes fueron catalogados de TMM. De los 6 niños con TMM, 3 no asociaron más alteraciones en el neurodesarrollo. Sin embargo, los otros 3 pacientes con TMM mostraban retraso del desarrollo motor (n=2) o del lenguaje (n=1) así como puntuaciones patológicas en algún área afectivo-conductual (n=2) (Tabla 46).

Los pacientes con EHI moderada y grave presentaron más alteraciones en el tono, el 10% (4/40) presentaba hipotonía y el 5% hipertonía (2/40), en comparación con el grupo asfixia sin EHI (p=0,047) y el grupo control (p=0,004). Lo mismo ocurría al valorar la marcha, se observó que el 19% de los pacientes con EHI moderada y grave presentaban alteración de la marcha, siendo este porcentaje más frecuente que en el resto de grupos [EHI leve (p=0,017); asfixia sin EHI (p<0,001); controles (p<0,001)].

Los niños con EHI grave supervivientes no presentaron mayor trastorno motor (p=1) que los niños con EHI moderada. Tampoco se observaron diferencias en otras áreas de desarrollo entre ambos grupos.

Tabla 46. Resumen de la información clínico-radiológica de los pacientes con trastorno motor

Número de paciente	1	2	3 ^a	4	5	6	7	8	9
Grado de EHI	M	G	M	M	M	M	M	G	M
Trastorno motor	PCI	PCI	PCI	TMM	TMM	TMM	TMM	TMM	TMM
<u>BAYLEY-III</u>									
CD Cognitivo.	100	120		100	95	95		125	90
CD motor.	103	121		100	103	70		110	85
Puntuación escalar MF	16	16		10	11	5		15	9
Puntuación escalar MG	5	11		10	10	5		8	10
<u>PPVT-III. CI.</u>	113	116		102	105	103		96	57
<u>WISC-IV. CI total</u>							92		
<u>MABC-2. Percentil.</u>							9		
<u>CBCL</u>									
Impulsividad	p54	p89		p≤50	p54	p69	*	p≤50	p97
Ansiedad/depresión.	p≤50	p97		p58	p73	p97	p76	p≤50	p95
Somatización.	p≤50	p79		p79	p≤50	p62	p87	p≤50	p>97
Introversión.	p≤50	p90		p73	p84	p90	p58	p≤50	p>97
Problemas de sueño.	p62	p89		p62	p≤50	p73	g	p≤50	p89
Inatención.	p≤50	p49		p76	p89	p76	p62	p54	p96
Agresividad.	p≤50	p49		p69	p54	p58	p54	p≤50	p79
<u>CBCL. DSMIV.</u>									
Problemas afectivos.	p≤50	p84		p58	p54	p58	p58	p54	p>97
Ansiedad.	p≤50	p>97		p65	p65	p>97	p90	p≤50	p96
TGD.	p58	p97		p≤50	p90	p97	p58	p≤50	p>97
TDAH.	p≤50	p≤50		p76	p84	p76	p76	p54	p58
TOD.	p54	p≤50		p81	p54	p54	p54	p≤50	p81

Número de paciente	1	2	3 ^a	4	5	6	7	8	9
Otros	b	b		c	d,e	f	d		d
RM PLT	5	1	6	2	5	8	0	5	5
RM SBxGB	0	0	2	0	0	4	0	2	3

^a PCI GMFCS II paciente con seguimiento telefónico. ^b Paciente con PCI espástica GMFCS I.

^c Microcefalia no congénita. ^d Inatención. ^e Escasa colaboración. ^f Síntomas compatibles con trastorno del espectro autista. ^g Test CBCL/6-18 (este test para mayores de 6 años, no incluye impulsividad ni problemas de sueño). En negrita, se muestran las puntuaciones en rango patológico. CBCL: Child Behaviour Checklist; CD: cociente de desarrollo. CI: cociente intelectual; G: EHI grave; M: EHI moderada; MABC-2: Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2; MF: motor fino; MG: motor grueso; PCI: parálisis cerebral; PLT: puntuación lesional total (0-11); PPVT-III: Peabody Picture Vocabulary Test; RM: resonancia magnética; SBxGB: producto de la lesional de sustancia blanca por ganglios de la base-tálamos (0-9). TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TGD: trastorno generalizado del desarrollo; TMM: trastorno motor mínimo; TOD: trastorno oposicionista desafiante; WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños.

4.3.4. Test de desarrollo

4.3.4.1. Test Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III) y Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III)

De los niños seguidos en consulta se les realizó test Bayley-III/PPVT-III al 80% (32/40). Las evaluaciones se realizaron a una edad muy similar [mediana (RIC)]: 39 meses (38; 41) en los 27 pacientes con EHI moderada vs 38 meses (29,5; 40) en los 5 pacientes con EHI grave (p=0,241).

Ninguno de los pacientes con EHI moderada y grave presentó retraso cognitivo, el 3% (1/32) presentó retraso motor global. Al dividirlo por áreas motoras, el 12% (4/32) presentó retraso en el área motora gruesa y el 6% (2/32) en el área motora fina. En cuanto al lenguaje receptivo el 10% (3/31) presentó retraso del lenguaje.

Sin embargo, aunque se observó que niños con EHI moderada y grave no tenían mayor porcentaje de retraso en las áreas del desarrollo Bayley-III/PPVT-III respecto a los otros grupos, sí se pudo comprobar que tenían puntuaciones medias menores en algunas de las áreas al ser comparados con el resto de grupos (Tabla 47).

Tabla 47. Puntuaciones medias de las diferentes áreas de desarrollo del test Bayley-III y PPVT-III de los pacientes con EHI moderada y grave y diferencias encontradas con el resto de grupos

	EHI moderada+grave	EHI leve	Asfixia sin EHI	Control
	N= 32	N= 25	N= 93	N=79
Edad de evaluación (meses)	39	38	39	39
Mediana (RIC)	(38; 41)	(37; 40)	(36; 41)	(37; 41)
Cognitivo. Media (DE)	100,31 (11,6)	99,80 (6,9)	102,58 (9,8)	105,06 (10,7) ^c
Motor global. Media (DE)	103,38 (14,1)	104,84 (8,8)	107,88(10,9) ^b	107,89 (8,8) ^c
Motor grueso. Media (DE)	9,47 (2,4)	9,76 (1,3)	9,89 (2,0)	10,27 (1,4) ^c
Motor fino. Media (DE)	11,6 (3,1)	11,76 (2,1)	12,59 (2,4)	12,28 (2,1)
Lenguaje. Media (DE)	100,97 (16,5)	110,08 (11,0) ^a	109,83 (9,9) ^b	108,19 (9,8) ^c

^a p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo EHI leve. ^b p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo con asfixia sin EHI. ^c p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo control. DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

Se analizaron las diferencias en el test de Bayley-III/PPVT-III entre el grupo EHI moderada y EHI grave, sin diferencias entre ambos grupos (Tabla 48).

Tabla 48. Características de los test de desarrollo Bayley III/PPVT-III en el grupo EHI moderada y EHI grave

		EHI moderada	EHI grave	p
Cognitivo	Patológico n/N (%)	0/27 (0)	0/5 (0)	NC
	Puntuación media (DE)	99,44 (10,5)	105,00 (17,0)	0,511
Motor global	Patológico n/N (%)	1/27 (4)	0/5 (0)	1
	Puntuación media (DE)	103,19 (14,8)	104,40 (11,0)	0,960
Motor grueso	Patológico n/N (%)	3/27 (11)	1/5 (20)	0,512
	Puntuación media (DE)	9,63 (2,5)	8,60 (1,5)	0,220
Motor fino	Patológico n/N (%)	2/27 (7)	0/5 (0)	1
	Puntuación media (DE)	11,40 (3,1)	12,60 (2,7)	0,448
Lenguaje	Patológico n/N (%)	3/26 (11)	0/5 (0)	1
	Puntuación media (DE)	100,50 (17,0)	103,4 (12,7)	0,856

DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxica isquémica; NC: No calculable.

4.3.4.2. Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) o Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC-IV) y Batería de Evaluación del Movimiento para Niños (MABC-2)

Al 20% (8/40) de los niños mayores de 42 meses, a los cuales no se les pudo evaluar con el Bayley III, se les realizó el test de inteligencia WPPSI-III/WISC-IV y test motor MABC-2. La edad de evaluación de los 5 pacientes con EHI moderada vs los 3 con EHI grave fue similar ($p=0,393$): 77 meses (73; 79) vs 80 meses (72; -).

En la tabla 49 se recogen los porcentajes de los pacientes con EHI moderada y grave con puntuaciones patológicas en ambos test. No hubo diferencias en las puntuaciones con respecto al grupo EHI leve y grupo asfixia sin EHI. Los controles no pudieron compararse ya que a todos los controles se les realizó test de Bayley-III.

Tabla 49. Porcentaje de pacientes con EHI moderada y grave con puntuaciones inferiores a lo esperado para su edad tanto en el test WPPSI-III y el test MABC-2

Test WPPSI-III		Test MABC-2	
Comprensión verbal. n/N (%)	1/8 (12)	Destreza manual. n/N (%)	2/8 (25)
Razonamiento perceptivo. n/N (%)	0/8 (0)	Puntería. n/N (%)	0/8 (0)
Velocidad de procesamiento. n/N (%)	1/8 (12)	Equilibrio. n/N (%)	1/8 (12)
Memoria de trabajo. n/N (%)	1/7 (14)	Puntuación total. n/N (%)	2/8 (25)
Cociente intelectual total. n/N (%)	1/8 (12)		

MABC: Batería de Evaluación del Movimiento para Niños-2, Segunda edición; WPPSI-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, Tercera Edición.

Se observó que los pacientes con EHI moderada y grave no presentaban más porcentaje de áreas patológicas en comparación con el grupo EHI leve y el grupo de asfixia perinatal sin EHI.

Sin embargo, sí que presentaron puntuaciones medias más bajas que los pacientes con asfixia sin EHI, sin observar diferencias con las puntuaciones medias de la EHI leve (Tabla 50). Estos resultados deben tomarse con cautela debido a la pequeña cantidad de niños existentes en cada grupo evaluado.

Tabla 50. Puntuaciones medias del test WPPSI-III en las diferentes áreas de la población EHI moderada y grave; EHI leve y asfixia sin EHI

	EHI moderada y grave N=8	EHI leve N=4	Asfixia sin EHI N=4
Comprensión verbal. Media (DE)	95,75 (12,9)	94,00 (13,4)	116,75 (11,2) ^b
Razonamiento perceptivo. Media (DE)	103,50 (13,7)	113,0 (11,6)	122,50 (8,7) ^b
Cociente intelectual total. Media (DE)	95,50 (12,01)	120,25 (9,1)	120,25 (9,1) ^b

^bp<0,05 entre el grupo EHI moderada y grave y grupo con asfixia sin EHI. DE: desviación estándar;

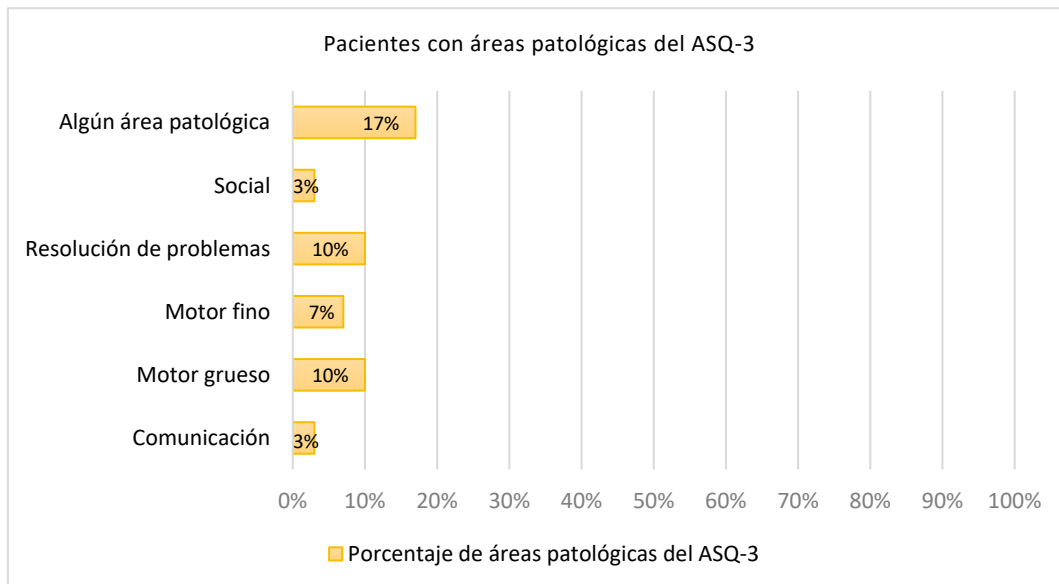
EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

Aun siendo grupos pequeños en número, se estudiaron si existían diferencias en los resultados del test WPPSI-III/MABC-2 entre el grupo EHI moderada y el grupo EHI grave, sin encontrar diferencias ni en las puntuaciones medias ni en el número de test patológicos.

4.3.4.3. Test de edades y etapas (ASQ-3)

En la figura 18 se detalla el porcentaje de pacientes del grupo EHI moderada y grave con puntuaciones patológicas en cada una de las áreas del ASQ-3.

Figura 18. Porcentaje de pacientes con EHI moderada y grave y puntuaciones patológicas en cada una de las áreas del ASQ-3



Al comparar las puntuaciones de cada área del ASQ-3 por separado no se observaron diferencias entre los distintos grupos, pero al comparar de forma conjunta tener algún área patológica vs no tenerla, el grupo EHI moderada y grave presentó mayor porcentaje de áreas patológicas que el grupo de asfixia sin EHI ($p=0,032$) y que el grupo control ($p=0,069$). Como se muestra en la tabla 51, hubo diferencias al comparar las puntuaciones medias de las diferentes áreas del ASQ-3 entre los diferentes grupos, excepto al compararlos con el grupo control.

Tabla 51. Puntuaciones medias en cada una de las áreas del ASQ-3 del grupo EHI moderada grave frente al resto de grupos

	EHI moderada+grave N=29	EHI leve N=27	Asfixia sin EHI N=95	Control N=78
Comunicación. Media (DE)	56,72 (6,9)	57,59 (4,9)	59,21 (2,2) ^b	58,53 (3,4)
Motor grueso. Media (DE)	50,69 (10,9)	56,11 (6,1) ^a	54,74 (7,3)	53,65 (7,7)
Motor fino. Media (DE)	51,55 (12,1)	54,23 (5,8)	56,21 (5,8)	51,86 (9,1)
Resolución de problemas. Media (DE)	50,17 (13,5)	56,35 (6,2) ^a	56,74 (5,9) ^b	54,61 (6,9)
Social. Media (DE)	52,76 (9,4)	54,42 (5,9)	55,05 (5,6)	53,17 (6,6)

^a p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo EHI leve. ^b p<0,05 entre el grupo EHI moderado y grave y grupo con asfixia sin EHI. DE: desviación estándar; EHI encefalopatía hipóxico isquémica.

Al observar que no existieron diferencias entre el grupo EHI moderada y grave vs el grupo control, se compararon los resultados mostrados por el test de Bayley/PPVT-3 y los resultados otorgados por los padres (ASQ-3). Se objetivó que en caso de haber discrepancias los padres de los pacientes controles con el ASQ-3 marcaron con mayor frecuencia peor puntuación que el Bayley en todos los dominios salvo en la comunicación (Tabla 52).

Tabla 52. Discrepancia entre las puntuaciones del test Bayley III/PPVT-III y el test ASQ-3 del grupo EHI moderada y grave y del grupo control

	Discrepancias EHI moderada y grave			Discrepancias Controles		
	No n/N (%)	SI n/N (%)		No n/N (%)	Si n/N (%)	
		Mejor padres	Peor padres		Mejor padres	Peor padres
Comunicación	26/28 (93)	2/28 (7)	0/28 (0)	77/78 (99)	1/78 (1)	0/78 (0)
Motor grueso	24/29 (83)	3/29 (10)	2/29 (7)	71/78 (91)	2/78 (3)	5/78 (6)
Motor fino	25/29 (86)	2/29 (7)	2/29 (7)	75/78 (96)	0/78 (0)	3/78 (4)
RP	26/29 (90)	0/29 (0)	3/29 (10)	75/77 (97)	0/78 (0)	2/77 (3)
Social	26/28 (93)	1/28 (4)	1/28 (4)	75/77 (97)	0/78 (0)	2/77 (3)

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; RP: resolución de problemas.

No hubo diferencias al analizar las puntuaciones del ASQ-3 entre el grupo EHI moderado y el grupo EHI grave ($p=1$).

4.3.4.4. Evaluación visual. Preverbal Visual Assessment (PreVias)

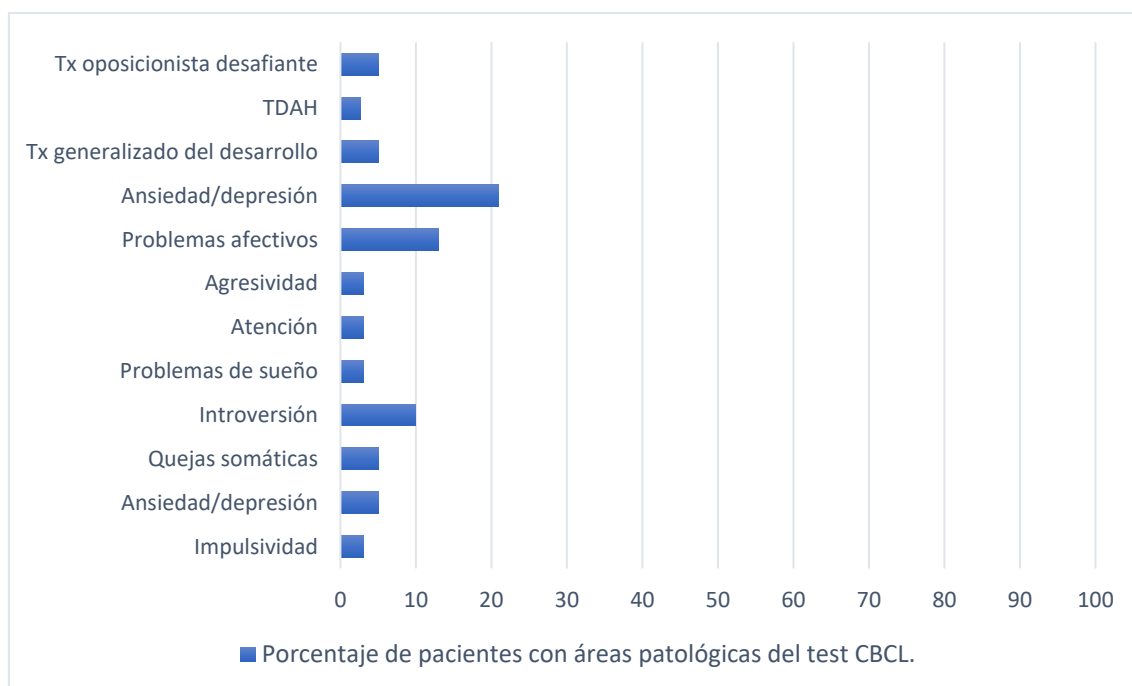
Todos los pacientes del grupo EHI moderada y grave presentaron normalidad tanto en el PreVias global como en cada una de sus cuatro áreas, por lo tanto no hubo diferencias entre ambos grupos, tampoco se encontraron diferencias con respecto al resto de grupos [EHI leve (p =no calculable), asfixia sin EHI ($p=1$), controles ($p=1$)].

4.3.5. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)

El 34% (13/38) de los pacientes con EHI moderada y grave presentaron algún área del test CBCL con puntuaciones patológicas. En la figura 19 se presenta el porcentaje de niños con EHI moderada y grave con puntuaciones patológicas en las diferentes áreas del CBCL.

El área con mayor afectación fue el área de ansiedad/depresión, en la que 8/38 (21%) de los pacientes con EHI moderada y grave presentaban puntuación patológica.

Figura 19. Porcentaje de pacientes con EHI moderada y grave y áreas patológicas en el test CBCL



CBCL: Child Behavior Checklist for Ages 1,5-5; Previas; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; Tx: trastorno.

Se analizaron las diferencias encontradas en las puntuaciones del test CBCL entre los diferentes grupos con asfixia y del grupo control. Inicialmente se compararon sólo las puntuaciones patológicas (percentil >97) y posteriormente se hizo un segundo análisis añadiendo las puntuaciones límites (percentil 93-97) + puntuaciones patológicas.

En la tabla 53 se recogen las diferencias encontradas con significación estadística entre los diferentes grupos. El resto de áreas que no aparecen en la tabla, es porque no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Tabla 53. Áreas del test CBCL en las que se encontraron diferencias significativas entre el grupo EHI moderado-grave y el resto de grupos

	EHI moderada- grave	EHI leve	Asfixia sin EHI	Controles
Áreas con diferencias significativas al analizar puntuaciones patológicas				
Algún área patológica. n/N (%)	13/38 (34)		16/97 (16)	
Significación estadística (p<0,05)			0,024	
Introversión. n/N (%)	4/38 (10)			1/77 (1)
Significación estadística (p<0,05)				0,040
Ansiedad. n/N (%)	8/38 (21)		6/97 (6)	
Significación estadística (p<0,05)			0,023	
Áreas con diferencias significativas al analizar puntuaciones patológicas más puntuaciones límites				
Depresión. n/N (%)	11/38 (29)		5/97 (5)	6/77 (8)
Significación estadística (p<0,05)			0,000	0,003
Sueño. n/N (%)	3/31 (6)			20/77 (26)
Significación estadística (p<0,05)	0,023			
Ansiedad. n/N (%)	13/38 (34)	3/29 (10)	7/97 (7)	9/77 (12)
Significación estadística (p<0,05)		0,023	0,000	0,004

EHI: encefalopatía hipóxicos isquémica. En negrita valores con p<0,05.

El grupo control presentó más problemas de sueño que el grupo con EHI moderada y grave (p=0,023). Sin embargo, en la entrevista de sueño realizada a los padres el día de la exploración, no se observaron diferencias a nivel global entre ambos grupos; al estudiar cada área por separado se observó que el grupo EHI moderada y grave presentaba más parasomnias que el grupo control (p=0,005).

También se analizaron las posibles diferencias en el test de comportamiento entre el grupo con EHI moderada y el grupo con EHI grave. Al analizar las puntuaciones patológicas se observó que el 33% de los pacientes con EHI moderada (10/30) y el 37% (3/8) de los niños con

EHI grave presentaban algún área patológica ($p=1$). Al analizar cada área por separado tampoco se encontraron diferencias.

Al incluir en el análisis las áreas con puntuación límite no se identificaron tampoco diferencias entre ambos grupos ($p=0,693$). Sin embargo, al analizar cada área por separado incluyendo las puntuaciones límites sí se observó que los pacientes del grupo EHI grave presentaban mayor porcentaje de trastorno generalizado del desarrollo que el grupo EHI moderada ($p=0,025$).

4.3.6. Evoluciones adversas

El 43% de los pacientes con EHI moderada y grave (24/56) presentó un pronóstico desfavorable. Diez de los 42 supervivientes con EHI moderada y grave (24%) presentaron una evolución adversa. Al dividir la evolución adversa en motora y cognitiva, se observó que 6/42 (14%) presentaron una evolución adversa motora y 5/42 (12%) una evolución adversa cognitiva (Tabla 54).

Tabla 54. Resumen del pronóstico desfavorables y las evoluciones adversas de los pacientes con EHI moderada y grave y su comparación con el resto de grupos

	EHI moderada+grave	EHI leve	Asfixia sin EHI	Controles
Pronóstico desfavorable. n/N (%)	24/56 (43)	1/32 (3) ^a	4/118 (3) ^b	1/79 (1) ^c
Evolución adversa global. n/N (%)	10/42 (24)	1/32 (3) ^a	4/118 (3) ^b	1/79 (1) ^c
Evolución adversa motora. n/N (%)	6/42 (14)	1/32 (3)	1/118 (0,8) ^b	0/79 (1) ^c
Evolución adversa cognitiva. n/N (%)	5/42 (12)	1/32 (3)	3/118 (21) ^b	1/79 (1) ^c

^a $p<0,05$ entre el grupo EHI moderado y grave y grupo EHI leve. ^b $p<0,05$ entre el grupo EHI moderado y grave y grupo con asfixia sin EHI. ^c $p<0,05$ entre el grupo EHI moderado y grave y grupo control. EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

En la tabla 55 se resumen las evoluciones adversas del grupo EHI moderada y el grupo EHI grave por separado y las diferencias entre ambos grupos.

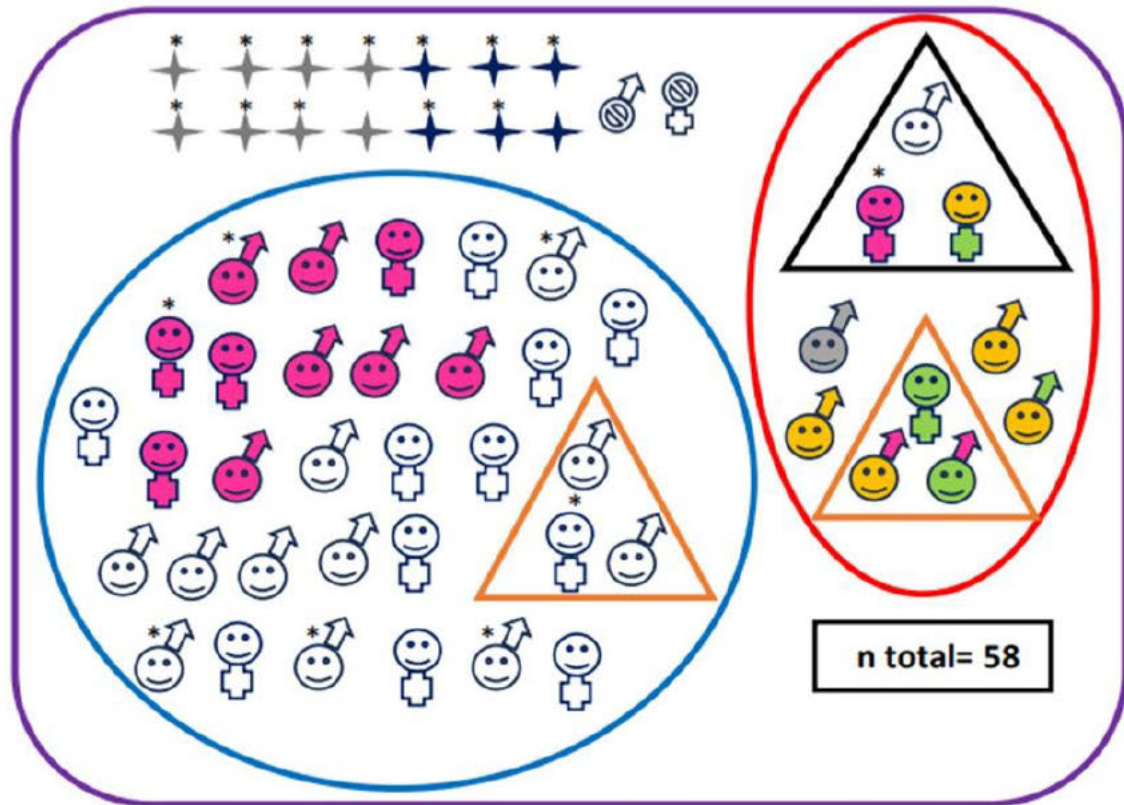
Tabla 55. Resumen del porcentaje de pacientes con pronóstico desfavorable y evolución adversa en el grupo EHI moderado y el grupo EHI grave y sus diferencias

	EHI moderada	EHI grave	p
Pronóstico desfavorable. n/N (%)	11/36 (31)	3/20 (65)	0,013
Evolución adversa global. n/N (%)	9/34 (26) ¹	1/8 (12)	0,655
Evolución adversa motora. n/N (%)	5/34 (15)	1/8 (12)	1
Evolución adversa cognitiva. n/N (%)	5/34 (15)	0/8 (0)	0,564

EHI: encefalopatía hipóxica isquémica. En negrita valores con $p < 0,05$.

En la figura 20, se detallan las características neuroevolutivas de los pacientes con EHI moderada y grave que presentaron una evolución adversa frente a los que no presentaron esta evolución.

Figura 20. Características de los pacientes con evolución adversa vs no evolución adversa dentro del grupo EHI moderada y grave



- | | | | |
|---|---|---|------------------------------------|
| ★ | Pacientes fallecidos sexo masculino | ★ | Pacientes fallecidos sexo femenino |
| ♂ | Pacientes vivos sexo masculino | ♀ | Pacientes vivos sexo femenino |
| ⊗ | Pacientes sin seguimiento | * | Paciente con EHI grave |
| ⊙ | Pacientes con evolución adversa | | |
| ◯ | Pacientes sin evolución adversa | | |
| ▲ | Pacientes con parálisis cerebral | | |
| △ | Pacientes con trastorno motor mínimo | | |
| ☹ | Test cognitivo patológico (Bayley-III cognitivo <85 y/o PPVT-3 <85 o WPPSI-III CIT <80 o WICS-IV CIT <80) | | |
| 😬 | Test motor patológico (Bayley-III motor total <85 o MABC-2 ≤p15) | | |
| 😡 | Puntuaciones patológicas en una o varias áreas de CBCL (percentil >97) | | |
| 😊 | Normalidad en todos los test de desarrollo y de comportamiento | | |
| 👂 | Paciente con hipoacusia severa no explicada por otra causa | | |

4.3.7. Evolución del grupo con EHI moderada no enfriada

Como se ha referido en metodología, el programa incluyó grabar la exploración de los pacientes que fueron revisadas al finalizar el programa por dos expertos en neurología neonatal (Dr. Arnáez y Dr. García Alix). La categorización de la presencia y gravedad de la EHI adjudicada para este estudio es la acordada por los expertos. Esta es la explicación por la que 7 niños fueron clasificados como EHI moderada por los expertos al finalizar el programa (no así por los médicos de guardia) de ahí que no se les ofreciera HT. Dos niños sí que fueron clasificados como EHI moderada pero no recibieron HT al no poder trasladarse por su inestabilidad.

Hemos comparado estos 9 pacientes con EHI moderada no enfriados vs los 29 pacientes con EHI moderada que recibieron HT por si este factor pudo influir en alguna medida en los resultados del seguimiento de este grupo (Tablas 56 y 57).

Tabla 56. Antecedentes perinatales del grupo EHI moderada sin HT frente al grupo EHI moderada que recibe HT

	EHI moderada no HT N=9	EHI moderada HT N=29	p
Variables obstétricas			
Edad materna (años). Media (DE)	32,56 (8,5)	32,17 (5,6)	0,875
Primigesta. n/N (%)	3/9 (33)	15/29 (52)	0,454
Parto instrumental o cesárea. n/N (%)	3/9 (33)	27/29 (90)	0,002
Presentación cefálica. n/N (%)	9/9 (100)	28/29 (97)	1
Líquido amniótico meconial. n/N (%)	4/9 (44)	12/29 (41)	1
RCTG alterado. n/N (%)	5/7 (71)	24/24 (100)	0,045
Evento centinela. n/N (%)	1/9 (11)	7/29 (24)	0,650
Corioamnionitis. n/N (%)	0/8 (0)	5/27 (19)	0,315
Variables neonatales			
Sexo masculino. n/N (%)	5/9 (56)	13/29 (45)	1
EG (semanas). Mediana (RIC)	38 (37,5; 39,5)	40 (38,5; 40)	0,131

Peso (gramos). Media (DE)	3053,67 (408,62)	3257,86 (567,95)	0,325
DE peso al nacimiento respecto a la EG. Media (DE)	-0,06 (0,72)	-0,18 (1,30)	0,609
Talla (centímetros). Media (DE)	50,67 (2,5)	50,98 (1,9)	0,702
Perímetro cefálico (centímetros). Media (DE)	33,30 (1,3)	34,48 (1,5)	0,051
DE PC al nacimiento respecto a la EG. Media (DE)	-0,94 (1,1)	0,07 (1,6)	0,085
REA avanzada. n/N (%)	4/9 (44)	23/29 (79)	0,088
Apgar ≤5 a los 5 minutos. n/N (%)	5/9 (56)	20/29 (69)	0,689
Mínimo pH cordón/1ª hora de vida. Mediana (RIC)	7,17 (7,01; 7,17)	6,89 (6,80; 7,01)	0,008
Crisis clínicas y/o eléctricas. n/N (%)	0/9 (0)	10/29 (34)	0,079
Patrón aEEG anormal <72 horas ^a . n/N(%)	1/4 (25)	25/29 (86)	0,023
Realización de RM cerebral. n/N (%)	2/9 (22)	28/29 (97)	0,000
RM con hallazgos patológicos. n/N(%)	1/2 (50)	18/28 (64)	1

^a Incluye los trazados de aEEG discontinuo, brote supresión, bajo voltaje y plano. aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud; DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; HT: hipotermia terapéutica; PC: perímetro cefálico; RCTG: registro cardiotocográfico; REA: reanimación; RIC: rango intercuartílico (p25; p75); RM: resonancia magnética. En negrita valores con $p < 0,05$.

Tabla 57. Evolución de los pacientes con EHI moderada no enfriados y su comparación con aquellos con EHI moderada que sí que recibieron hipotermia terapéutica

	EHI moderada no HT	EHI moderada HT	p
Pronóstico desfavorable. n/N (%)	1/8 (13)	10/28 (36)	0,388
Evolución adversa global. n/N (%)	1/8 (13)	8/26 (31)	0,403
Evolución adversa motora. n/N (%)	0/8 (0)	7/26 (27)	0,160
Evolución adversa cognitiva. n/N (%)	1/8 (13)	4/26 (15)	1

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; HT: hipotermia terapéutica.

Como puede observarse en la tabla 57, no se identificaron diferencias en la evolución neurológica. Tampoco se evidenciaron diferencias ni en la presencia de trastorno motor ($p=0,160$) ni en la presencia de mayores alteraciones en el test de comportamiento ($p=0,372$).

4.4. Relación de herramientas pronósticas con el neurodesarrollo

A continuación se examina la asociación entre el neurodesarrollo de la cohorte de pacientes con EHI moderada y grave y las siguientes cuatro variables: edad (horas de vida) a la que alcanza la temperatura diana de 33-34°C en la HT, presencia de crisis en periodo neonatal, trazado del aEEG y hallazgos en la RM).

4.4.1. Hallazgos de resonancia magnética y neurodesarrollo

Primeramente, debemos recordar que el número de pacientes a los que se les realizó RMc, especialmente aquellos con EHI grave que fallecieron, fue limitado: 30/38 (79%) con EHI moderada y 10/20 (50%) con EHI grave. En los pacientes con EHI moderada, la razón de no realizar la RMc fue en la mayoría por la discrepancia en el grado de EHI asignada entre el médico de guardia y los expertos. Esta asignación no se hizo en tiempo real por lo que no pudo indicarse la realización de RM en periodo neonatal. En los pacientes con EHI grave que fallecieron, como ya se ha dicho, los hallazgos de gravedad persistentes clínicos (coma con disfunción neurológica) y de aEEG (trazado patológico), y en algunos casos con valores de enolasa en LCR patológicos, se consideraron suficientes para la toma de decisión de AET sin realizar RMc. Esta, sin embargo, se realizó en casos dudosos o bien en el periodo de reclutamiento más tardío del estudio (2013-2017).

Se calculó el coeficiente de correlación entre las diferentes puntuaciones medias del cociente de desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje (test de desarrollo de Bayley-III/PPVT-III) y los valores de RM (puntuación de Thoresen et al⁽⁹⁷⁾).

Los valores de la puntuación de Thoresen et al⁽⁹⁷⁾ se han creado a partir del sistema de puntuación de Rutherford et al⁽⁵⁹⁾ (Tabla 9). El primer valor se denomina puntuación lesional total (PLT) el cual varía de 0 (normal) a 11 (lesión máxima) al sumar la severidad del daño encontrada en ganglios de la base-tálamos, corteza cerebral, sustancia blanca y señal del brazo

posterior de cápsula interna. La otra puntuación utilizada es el producto de la sustancia blanca por ganglios de la base-tálamos (SBxGB) cuya puntuación varía de 0 a valores máximos de 9 (apartado 3.4.2 en Metodología).

Como puede observarse en la tabla 58, no se encontró correlación de la PLT con ninguno de los cocientes de desarrollo del test Bayley-III/PPVT-3.

Tabla 58. Coeficiente de correlación entre la puntuación lesional total de la RM y los cocientes de desarrollo de Bayley-III/PPVT-III

	Puntuación lesional total		
	N	Coeficiente de correlación	p Valor
Cociente de desarrollo cognitivo	27	0,010	p=0,962
Cociente de desarrollo motor	27	-0,193	p=0,335
Cociente de desarrollo lenguaje	27	0,003	p=0,986

Al estudiar el producto SBxGB no se encontraron correlaciones significativas entre los hallazgos de neuroimagen y los resultados en los cocientes de desarrollo cognitivo o del lenguaje. Sin embargo, se evidenció que a mayor puntuación en el producto SBxGB, menor fue la puntuación en la escala motora del test de Bayley-III, como se indica en la tabla 59.

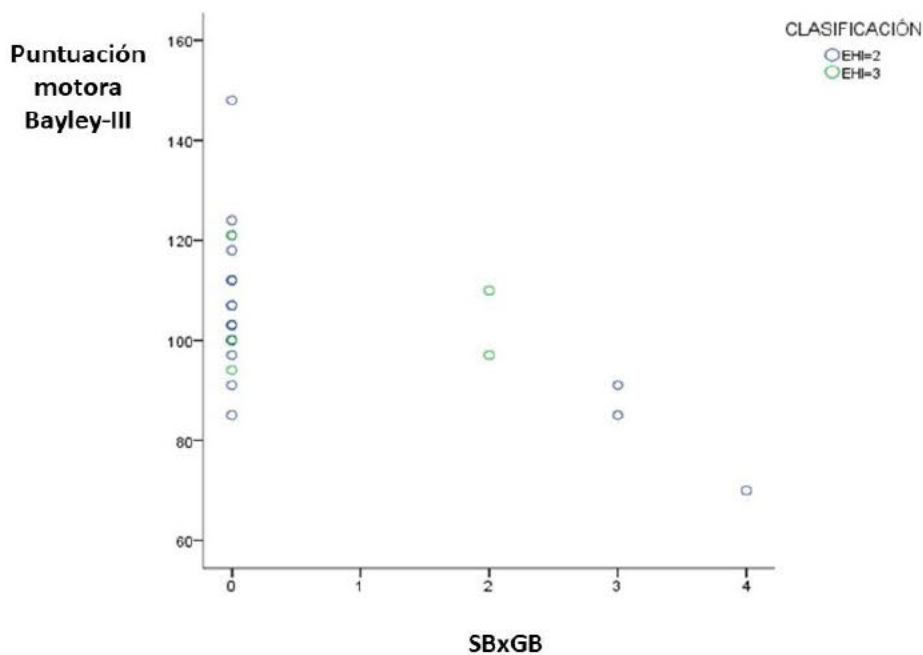
Tabla 59. Coeficiente de correlación entre la puntuación lesional total de la RM y los cocientes de desarrollo de Bayley-III/PPVT-III

	Producto sustancia blanca por ganglios de la base		
	N	Coefficiente de correlación	p Valor
Cociente de desarrollo cognitivo	27	-0,107	p=0,594
Cociente de desarrollo motor	27	-0,465	p=0,014
Cociente de desarrollo lenguaje	27	-0,255	p=0,199

En negrita valores con $p < 0,05$.

En la figura 21 se recoge el diagrama de dispersión de la puntuación motora individual del Bayley-III frente a la puntuación SBxGB.

Figura 21. Distribución de los valores de la puntuación individual del área motora del Bayley-III según la puntuación del producto SBxGB



Se estudió la relación entre las puntuaciones de la RM (PLT y SBxGB) y la presencia de pronóstico desfavorable, evoluciones adversas y la presencia de trastorno motor.

Los niños con pronóstico desfavorable presentaban puntuaciones significativamente más altas tanto en la PLT como en el producto de SBxGB frente a los supervivientes con un neurodesarrollo normal (Tabla 60 y figura 22). Sin embargo, no hubo diferencias al analizar las evoluciones adversas por separado.

Tabla 60. Relación entre las puntuaciones de resonancia magnética y el neurodesarrollo

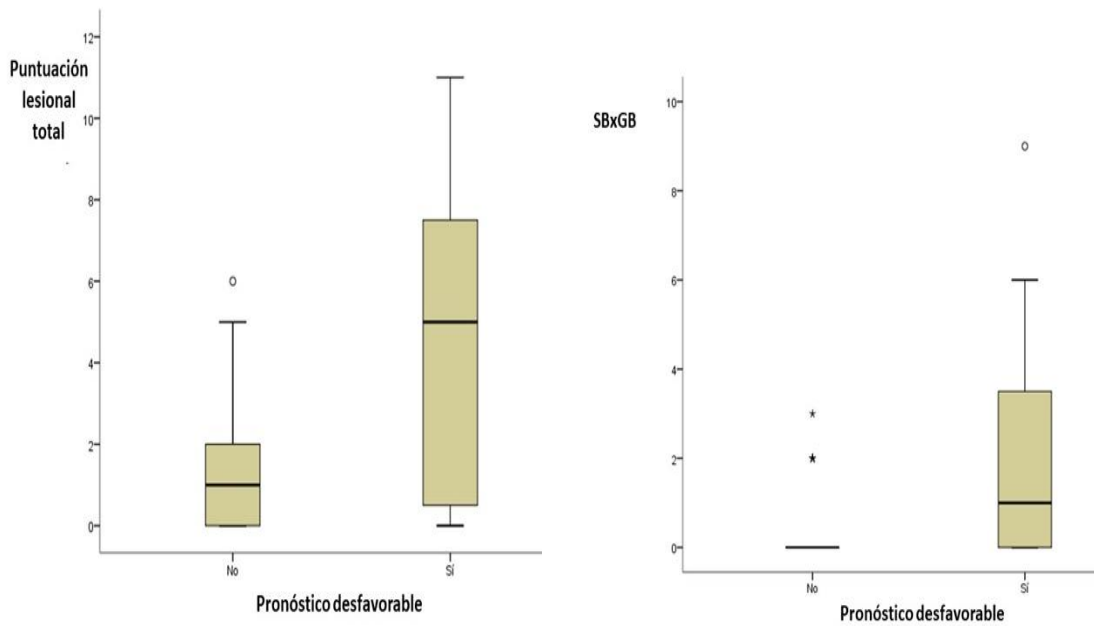
	Pronóstico desfavorable		Evolución adversa		TMM o PCI		Evolución adversa motora		Evolución adversa cognitiva	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
N	12	27	9	27	9	27	6	30	4	32
PTL	5	1	3	1	5	1	3	1	2,5	1
Mediana (RIC)	(0,25;7,75)	(0;2) ^a	(0;5,5)	(0;2)	(1,5;5,5)	(0;2) ^a	(0;6,5)	(0;3,25)	(0;5,75)	(0;3,75)
SBxGB	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Mediana (RIC)	(0; 3,75)	(0;0) ^a	(0;2,5)	(0;0)	(0; 2,5)	(0;0) ^b	(0;2,5)	(0; 0)	(0;2,75)	(0; 0)

^a p<0,05; ^b p= 0,053. PTL: puntuación total lesional (0-11); RIC: rango intercuartílico (p25; p75);

SBxGB: producto de la lesional de sustancia blanca por ganglios de la base-tálamos (0-9);

TMM/PCI: trastorno motor mínimo/parálisis cerebral infantil.

Figura 22. Distribución de los valores de la puntuación lesional total (izquierda) y el producto SBxGB (Derecha) según la presencia o no de pronóstico desfavorable



Las puntuaciones de PLT y el producto SBxGB fueron significativamente mayores en niños con trastorno motor (TMM o PCI) en comparación con aquellos con una evolución motora normal (Tabla 61 y figura 23).

Al estudiar el TMM por separado también se observó que las puntuaciones tanto del producto SBxGB como de la PLT eran significativamente mayores que en los pacientes sin TMM. No se observó lo mismo en los pacientes con PCI (Tabla 61).

Figura 23. Distribución de los valores de la puntuación lesional total (arriba) y producto SBxGB (abajo) según la presencia o no de trastorno motor

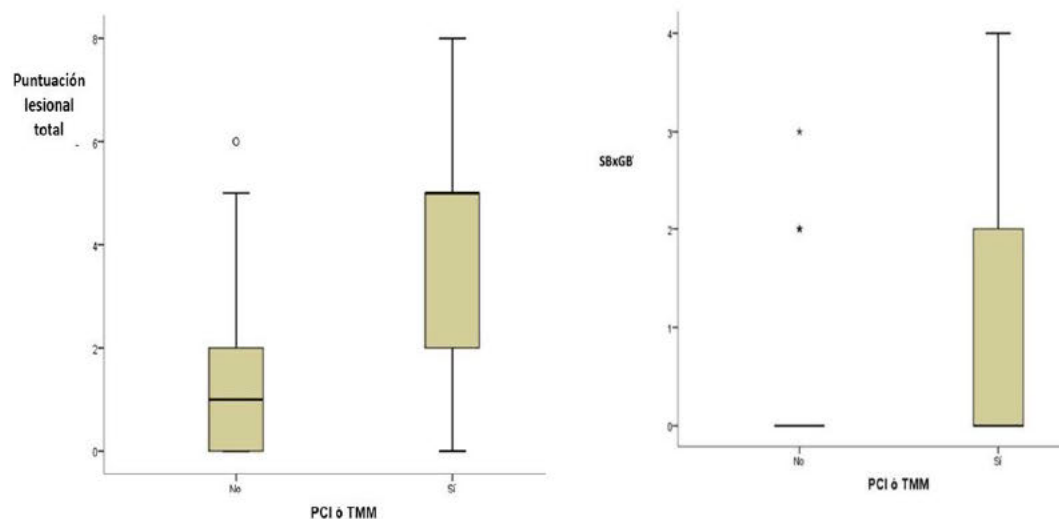


Tabla 61. Relación entre las puntuaciones de RM y la presencia de PCI o TMM por separado

	Parálisis cerebral infantil			Trastorno motor mínimo		
	Si	No	p	Si	No	p
N	3	33		6	30	
PLT. Mediana (RIC)	5 (1; -)	1 (0 ;3,5)	0,104	5 (1,5; 5,75)	1 (0; 2,25)	0,034
SBxGB. Mediana (RIC)	0 (0;)	0 (0; 0)	0,723	1 (0; 3,25)	0 (0; 0)	0,047

PTL: puntuación total lesional (0-11); RIC: rango intercuartílico (p25; p75); SBxGB: producto de la lesional de sustancia blanca por ganglios de la base-tálamos (0-9). En negrita valores con $p < 0,05$.

Se estudió la capacidad que tenía la PLT y el producto SBxGB de predecir las alteraciones en el neurodesarrollo. El producto SBxGB mostró una escasa capacidad para discriminar alteraciones en neurodesarrollo.

Sin embargo, como se muestra en la tabla 62 se observó que la PLT mostró una buena capacidad para predecir trastorno motor (TMM o PCI) con un área bajo la curva 0,8127 (figura 24) y pronóstico desfavorable (muerte o evolución adversa) con un área bajo la curva de 0,7191 (figura 25). Un PLT ≥ 7 predijo muerte o evolución adversa con un VPP del 100%, mientras que un PLT < 3 tuvo un VPN del 84%. Una PLT ≤ 5 tuvo un VPN del 89% para predecir la ausencia de trastorno motor.

Tabla 62. Relación entre las puntuaciones de RM y los puntos de corte (curva ROC) con sus valores predictivos

	Muerte o evolución adversa n/N = 12/39	Evolución adversa n/N= 9/36	TMM/PC n/N= 9/36	Evolución adversa motora n/N= 6/36	Evolución adversa cognitiva n/N = 4/36
PTL					
PC	6	6	5	6	6
AUC (IC 95%)	0,719 (0,552; 0,851)	0,625 (0,449; 0,781)	0,813 (0,648; 0,923)	0,622 (0,446; 0,778)	0,543 (0,369; 0,710)
S (IC 95%)	41,7 (19,3; 68)	22,2 (6,3; 54,7)	66,7 (35,4; 87,9)	33,3 (9,68; 70)	25,0 (4,56; 69,9)
E (IC 95%)	96,3 (81,7; 99,3)	96,3 (81,7; 99,3)	92,6 (76,6; 97,9)	96,7 (83,3; 99,4)	93,8 (79,9; 98,3)
VPP	83,3 (43,6; 97,0)	66,7 (20,8; 93,9)	75 (40,9; 92,9)	66,7 (20,8; 93,9)	33,3 (6,15; 79,2)
VPN	78,8 (62,2; 89,3)	78,8 (62,2; 89,3)	89,3 (72,8; 96,3)	87,9 (72,7; 95,2)	90,9 (76,4; 96,9)
SBxGB					
PC	2	3	3	4	3
AUC	0,684	0,591	0,658	0,578	0,660
(IC 95%)	(0,515; 0,823)	(0,415; 0,751)	(0,483; 0,808)	(0,402; 0,740)	(0,484; 0,809)
Se (IC 95%)	50 (25,4; 74,6)	22,2 (6,32; 54,7)	22,2 (6,32; 54,7)	16,7 (3,01; 56,4)	25,0 (4,56; 69,9)
Sp (IC 95%)	81,5 (63,3; 91,8)	96,3 (81,7; 99,3)	96,3 (81,7; 99,3)	100 (88,6; 100)	93,8 (79,9; 98,3)
VPP	54,5 (28,0; 78,7)	66,7 (20,8; 93,9)	66,7 (20,8; 93,9)	100 (20,7; 100)	33,3 (6,15; 79,2)
VPN	78,6 (60,5; 89,8)	78,8 (61,9; 88,3)	78,8 (62,2; 89,3)	85,7 (70,6; 93,7)	90,9 (76,4; 96,9)

AUC: área bajo la curva; PC: punto de corte; PTL: puntuación lesional total; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; TMM/PC: trastorno motor mínimo/parálisis cerebral infantil; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Figura 24. Curva ROC que representa la capacidad global de la puntuación lesional total para discriminar el trastorno motor

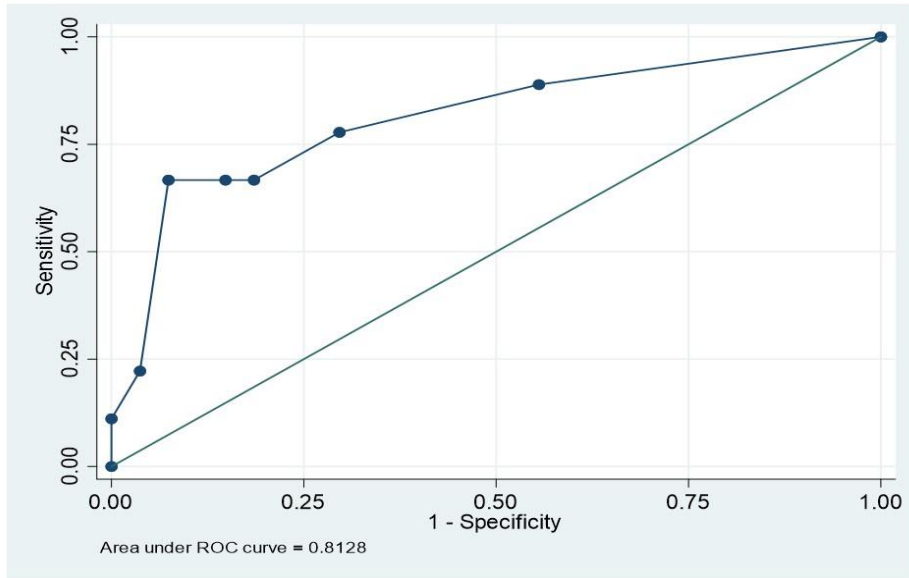
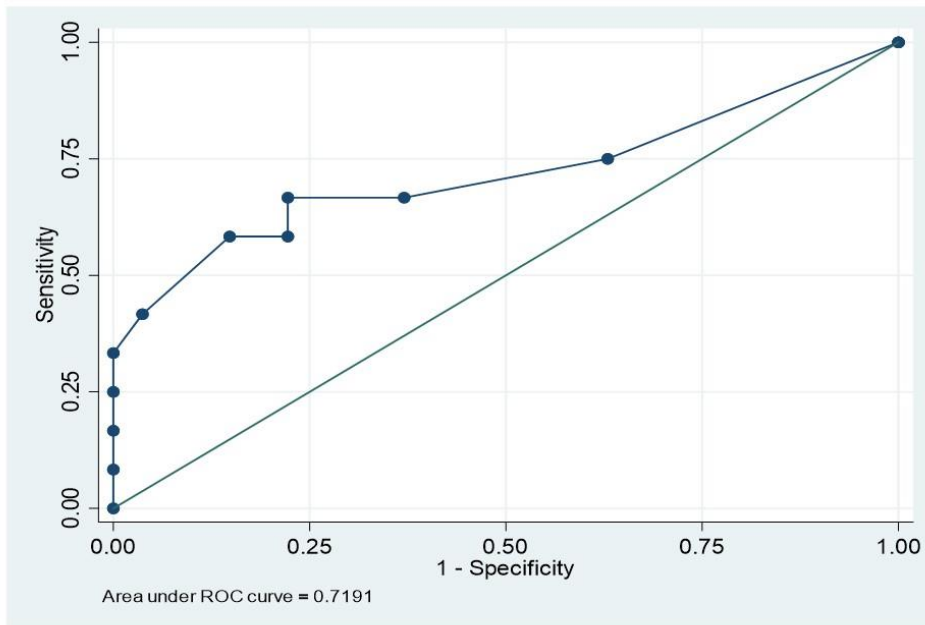


Figura 25. Curva ROC que representa la capacidad global de la puntuación lesional total para discriminar sobre el pronóstico desfavorable (muerte o evolución adversa)



Además de estudiar las puntuaciones PLT y el producto SBXGB, se estudió si la gravedad de las lesiones de sustancia blanca y de ganglios de la base-tálamos (GBT) por separado influían en el pronóstico neurológico.

Así, se estudiaron las lesiones de sustancia blanca (SB) que se clasificaron en normales (no alteración SB o alteración SB leve) o patológicas (alteración SB moderada o alteración SB grave). La misma clasificación se llevó a cabo en GBT que se clasificaron como normales (no alteración GBT o alteración GBT leve) o lesiones patológicas (alteración GBT moderada o alteración GBT grave). Se observó que las lesiones de SB patológicas eran más frecuentes en la población con TMM; sin identificarse este aumento en otras alteraciones del neurodesarrollo. En cuanto al análisis de los GBT patológicos, su afectación fue más frecuente ($p < 0,05$) en aquellos pacientes con trastorno motor asociado y en aquellos con evolución adversa motora (Tabla 63).

Tabla 63. Secuelas encontradas en pacientes con EHI moderada- grave y lesiones de sustancia blanca o lesiones en ganglios de la base-tálamos

	Sustancia blanca patológica		Lesiones en ganglio de la base-tálamos patológicas							
	TMM		TMM		PCI		PCI + TMM		Ev. adv. motora	
	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si
n/N	3/30	3/6	3/30	3/6	4/29	2/3	1/26	5/9	3/30	3/6
%	10	50	10	50	12	67	4	56	10	50
p valor	0,045		0,045		0,066		0,002		0,045	

PCI: parálisis cerebral infantil; TMM: trastorno motor mínimo; Ev. Adv. Motora: Evolución adversa motora. En negrita valores con $p < 0,05$.

Se estudió el valor predictivo que tenía la SB y los GBT sobre las alteraciones en el neurodesarrollo, pudiendo observarse que los pacientes con SB normal (no lesión o lesión leve) presentaban mejor evolución neurológica con menor probabilidad de evolución adversa cognitiva o motora, menor trastorno motor y mayor supervivencia sin secuelas. Lo mismo se observó en aquellos pacientes sin lesiones moderadas ni graves en GBT de la base presentando mejor evolución cognitiva y motora, con menor probabilidad de pronóstico desfavorable y trastorno motor (Tabla 64).

Sin embargo, así como se observó que presentar un resultado normal o lesiones leves en sustancia blanca o ganglios de la base predecía en un alto porcentaje tener un desarrollo neurológico normal; la presencia de lesiones moderadas/graves en SB o GBT no predecía de forma adecuada la presencia de alteración en el neurodesarrollo, salvo en el caso de patología moderada/grave en GBT que se asociaba con presentar un trastorno motor (VPP: 83,3%) (Tabla 64).

Tabla 64. Valor predictivo de patrones de lesión de sustancia blanca y ganglios de la base-tálamos sobre el neurodesarrollo

	Clasificación de lesiones en SB		Clasificación de lesiones en GBT	
	Normal/leve	Moderado/grave	Normal/leve	Moderado/grave
	VPN	VPP	VPN	VPP
Pronóstico desfavorable	76,7%	55,6%	77,4%	62,5%
Evolución adversa cognitiva	90%	16,7%	90%	16,7%
Evolución adversa motora	83,3%	16,7%	90%	50%
Trastorno motor (PCI+TMM)	80%	50%	86,7%	83,3%

GBT: ganglios de la base-tálamos; PCI: parálisis cerebral infantil; SB: sustancia blanca; TMM: trastorno motor mínimo.

4.4.2. Otras variables y su relación con el neurodesarrollo

Se examinó el valor predictivo de tres variables neonatales que se han asociado potencialmente a la evolución neurológica a largo plazo: la presencia de crisis neonatales clínicas y/o eléctricas, el trazado de aEEG patológico (bajo voltaje, brote supresión o plano), y la variable “alcanzar la temperatura diana después de las 3 horas de vida”.

Los VPN se mostraron adecuados, por encima del 80% en la mayoría de los resultados (Tabla 65).

Tabla 65. Capacidad de las crisis, el trazado de aEEG patológico y el alcance de la temperatura diana después de las 3 horas de vida para predecir el neurodesarrollo

		Pronóstico desfavorable				p-valor
		Pronóstico desfavorable				
Crisis clínicas y/o eléctricas	Crisis	Sí	No			0,240
		Sí	12	11	52,2%	VPP
	No	12	21	63,6%	VPN	
		50,0%	65,6%			
		Se	Sp			
		Pronóstico desfavorable				0,091
aEEG patológico	aEEG patológico	Sí	No			
	Sí	19	16	54,3%	VPP	
	No	5	12	70,6%	VPN	
		79,2%	42,9%			
		Se	Sp			
		Pronóstico desfavorable				0,907
Inicio de HT > 3 horas	Inicio HT >3h	Sí	No			
	Sí	7	8	46,7%	VPP	
	No	16	17	51,5%	VPN	
		30,4%	68,0%			
		Se	Sp			

		Evolución adversa clásica				p-valor
Crisis clínicas y/o eléctricas	Crisis	Evolución adversa clásica				1,000
		Sí	No			
	Sí	3	11	21,4%	VPP	
	No	7	21	75,0%	VPN	
		30,0%	65,6%			
		Se	Sp			
aEEG patológico	aEEG patológico	Evolución adversa clásica				1,000
		Sí	No			
	Sí	6	16	27,3%	VPP	
	No	4	12	75,0%	VPN	
		60,0%	42,9%			
		Se	Sp			
Inicio de HT > 3 horas	Inicio HT >3h	Evolución adversa clásica				0,687
		Sí	No			
	Sí	4	8	33,3%	VPP	
	No	5	17	77,3%	VPN	
		44,4%	68,0%			
		Se	Sp			

		Evolución adversa cognitiva				p-valor
Crisis clínicas y/o eléctricas	Crisis	Evolución adversa cognitiva				0,151
		Sí	No			
	Sí	0	14	0,0%	VPP	
	No	5	23	82,1%	VPN	
		0,0%	62,2%			
		Se	Sp			
aEEG patológico	aEEG patológico	Evolución adversa cognitiva				0,632
		Sí	No			
	Sí	2	20	9,1%	VPP	
	No	3	13	81,3%	VPN	
		40,0%	39,4%			
		Se	Sp			
Inicio de HT > 3 horas	Inicio HT >3h	Evolución adversa cognitiva				1,000
		Sí	No			
	Sí	1	11	8,3%	VPP	
	No	3	19	86,4%	VPN	
		25,0%	63,3%			
		Se	Sp			

Evolución adversa motora				p-valor	
Crisis clínicas y/o eléctricas	Crisis	Evolución adversa motora		1,000	
		Sí	No		
	Sí	2	12	14,3%	VPP
	No	4	24	85,7%	VPN
		33,3%	66,7%		
		Se	Sp		

aEEG patológico	aEEG patológico	Evolución adversa motora		0,169	
		Sí	No		
	Sí	5	17	22,7%	VPP
	No	1	15	93,8%	VPN
		83,3%	46,9%		
		Se	Sp		

Inicio de HT > 3 horas	Inicio HT >3h	Evolución adversa motora		1,000	
		Sí	No		
	Sí	2	10	16,7%	VPP
	No	4	18	81,8%	VPN
		33,3%	64,3%		
		Se	Sp		

PCI + TMM				p-valor	
Crisis clínicas y/o eléctricas	Crisis	PCI + TMM		0,451	
		Sí	No		
	Sí	4	10	28,6%	VPP
	No	5	23	82,1%	VPN
		44,4%	69,7%		
		Se	Sp		

aEEG patológico	aEEG patológico	PCI + TMM		0,254	
		Sí	No		
	Sí	7	15	31,8%	VPP
	No	2	14	87,5%	VPN
		77,8%	48,3%		
		Se	Sp		

Inicio de HT > 3 horas	Inicio HT >3h	PCI + TMM		0,439	
		Sí	No		
	Sí	2	10	16,7%	VPP
	No	7	15	68,2%	VPN
		22,2%	60,0%		
		Se	Sp		

aEEG: Electroencefalograma integrado por amplitud; HT: hipotermia terapéutica; PCI: parálisis cerebral infantil; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; TMM: trastorno motor mínimo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. aEEG patológico incluye los trazados brote supresión, inactivo y bajo voltaje.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Seguimiento neurológico de los pacientes con asfixia perinatal sin EHI

Son escasos los estudios que realizan seguimiento de pacientes con antecedentes de asfixia perinatal que no desarrollan EHI posterior. El pronóstico de los pacientes con asfixia perinatal está muy influido por el grado de encefalopatía que desarrollan en las primeras horas de vida. Así, diferentes escalas de encefalopatía y su gravedad se correlacionan con el neurodesarrollo de los pacientes a corto y largo plazo⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾.

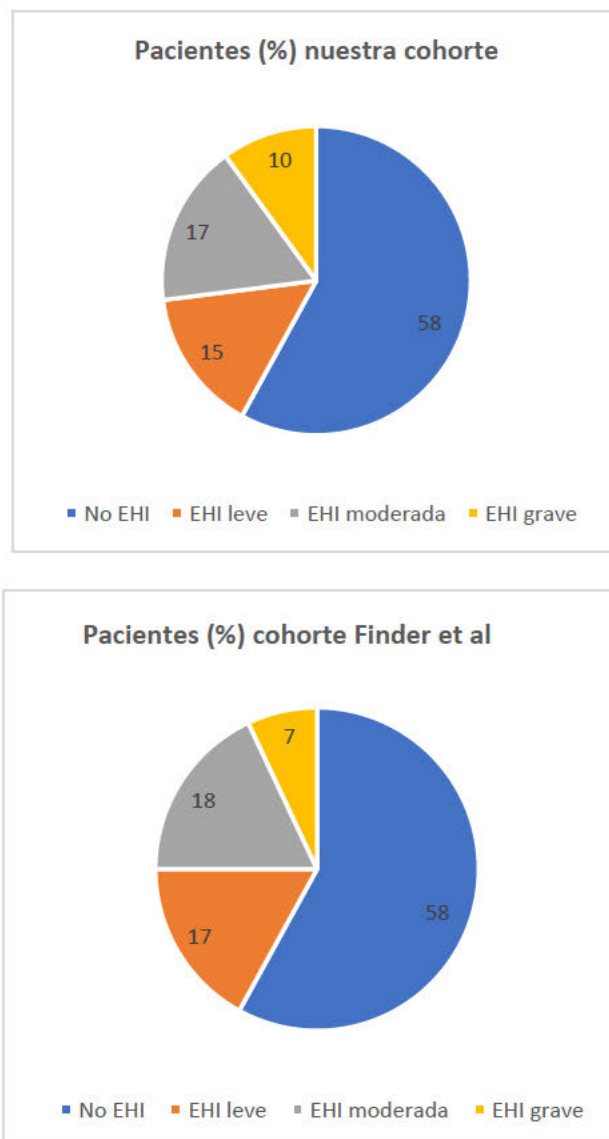
Es por eso que la mayoría de los pacientes que están expuestos a una asfixia perinatal y no desarrollan encefalopatía se recuperarán rápidamente y tendrán una supervivencia completamente normal⁽¹⁶⁸⁾. Por ello, los RN que no desarrollan EHI en las primeras horas de vida se les considera fuera de riesgo y sin candidatos a recibir medidas neuroprotectoras como la HT que se indica en los pacientes con EHI moderada y grave. Sin embargo, no hay casi estudios que hayan estudiado neuro-evolutivamente a esta población y menos en nuestro país.

Existe un estudio europeo⁽¹⁵³⁾ publicado en 2020 que se llevó a cabo entre 2007 y 2015 en el cual se estudian 4 cohortes prospectivas de pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal sin EHI, EHI leve, EHI moderada y EHI grave. El 95% (53/56) de los pacientes con EHI moderada y el 91% (21/23) de los pacientes con EHI grave recibieron HT. La definición de asfixia perinatal en este estudio fue similar a la aplicada en nuestro estudio: tener un pH de cordón umbilical menor de 7,1, Apgar a los 5 minutos no superior a 6 y necesidad de asistencia respiratoria o maniobras de reanimación cardio-pulmonar al nacimiento. También se reclutó una cohorte control que se caracterizó por presentar pH, Apgar y exploración normal al nacimiento. Se realizaron evaluaciones entre los 18 y los 42 meses mediante test de Bayley III con el que se analizaron el área cognitiva, motora y del lenguaje en los 5 grupos reclutados (controles sanos,

asfixia perinatal sin desarrollo de EHI, EHI leve, EHI moderada y EHI grave), semejante a los realizados en nuestro estudio.

Finalmente este estudio⁽¹⁵³⁾ reclutó 471 pacientes (controles: 152, asfixia perinatal sin EHI: 185, EHI leve: 55, EHI moderada: 56 y EHI grave: 23). El porcentaje de pacientes de cada grupo al que se le realiza seguimiento fue muy similar al recogido en nuestra cohorte (Figura 26).

Figura 26. Porcentaje de pacientes clasificados según la gravedad de EHI en nuestra cohorte frente a la cohorte del estudio de Finder et al⁽¹⁵³⁾



Similar a los resultados encontrados en nuestra cohorte, Finder et al⁽¹⁵³⁾ no encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los resultados de las diferentes áreas de desarrollo entre el grupo control y el grupo con asfixia sin EHI (Tabla 66).

Tabla 66. Comparación de las medias de los cocientes de desarrollo de las diferentes áreas del test Bayley-III del grupo control vs el grupo con asfixia sin EHI en dos cohortes diferentes

	Cohorte Finder et al ⁽¹⁵³⁾				Nuestra cohorte			
	Asfixia sin EHI		Controles		Asfixia sin EHI		Controles	
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		Mediana (RIC)	
Exploración (meses)	24 (22; 26)		23 (21; 26)		39 (36; 41)		39 (37; 41)	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)
CD cognitivo	185	103 (16)	152	104 (15)	93	103 (10)	79	105 (11)
CD motor	170	100 (12)	147	101 (11)	93	108 (11)	79	108 (9)
CD lenguaje	148	101 (17)	133	102 (17)	92	110 (10)	79	108 (10)

CD: cociente de desarrollo; DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; RIC: rango intercuartílico.

En nuestra población, el 100% tanto de los controles como de los pacientes con asfixia sin EHI presentaron normalidad en las puntuaciones compuestas a nivel cognitivo. Sin embargo, en el estudio de Finder et al⁽¹⁵³⁾, el 7% del grupo control (11/152) y el 12% del grupo con asfixia sin EHI (22/185) presentaron puntuaciones compuestas por debajo de la normalidad en el área cognitiva. Finder et al⁽¹⁵³⁾ también hallaron las tasas de supervivencia intacta definidas como tener todas las áreas de desarrollo por encima de 1DE. Así, encontraron que el 76% de los controles y el 75% de los pacientes con asfixia sin EHI cumplían estas características, porcentajes más bajos que los encontrados en nuestra población (controles 99% frente a asfixia sin EHI 96%).

Estas diferencias pudieron ser secundarias al menor número de población en nuestra muestra teniendo la población de Finder et al⁽¹⁵³⁾ casi el doble de población en ambos grupos (Tabla 66). Además, pese a que Finder et al⁽¹⁵³⁾ obtuvieron datos perinatales de 690 pacientes entre las 5 cohortes, tuvieron una pérdida en el seguimiento del 32% (219/690), mayor que lo recogido en nuestra población [11% (23/215)], pudiendo esta pérdida afectar a los resultados encontrados. Otra razón de las diferencias encontradas entre el estudio de Finder et al⁽¹⁵³⁾ y nuestra población pudo deberse a las diferentes edades de exploración entre sus pacientes y los nuestros (Tabla 66), siendo nuestra población mayor en edad y por ello pudo presentar menores tasas de retraso del neurodesarrollo entendido como variante normal del desarrollo que implica una normalización posterior⁽¹⁶⁹⁾.

Handley-Derry et al⁽¹⁷⁰⁾ en 1997, también compararon niños con asfixia sin EHI o con EHI leve (recién nacidos con irritabilidad o agitación) excluyendo otro tipo de EHI (EHI moderada: letargia, tono alterado; o EHI grave: coma, tono alterado, crisis y/o alteración cardiopulmonar moderada o grave o complicaciones renales graves) con pacientes control. No hubo diferencias entre los grupos de asfixia sin EHI y el grupo control en el desarrollo motor o cognitivo ni en las pruebas de memoria realizadas. Estos resultados fueron similares a los encontrados en nuestra cohorte y en la de Finder et al⁽¹⁵³⁾.

En un estudio realizado por Odd et al⁽¹⁷¹⁾ publicado en 2009 sí que encontraron que estas poblaciones eran diferentes. Estudiaron tres grupos de RN a término: RN sin necesidad de reanimación al nacimiento ni cuidados neonatales, RN con necesidad de reanimación, pero sin desarrollo de EHI ni necesidad de cuidados neonatales y RN reanimados que evolucionan a EHI. Estos grupos podrían ser en cierta medida equiparables a nuestros grupos: controles, RN con asfixia sin EHI y RN con EHI, respectivamente.

A estos pacientes se les realizó seguimiento neurológico mediante el test WICS-III. Se evaluaron los cocientes de inteligencia verbal (CIV), cociente de inteligencia ejecutiva (CIE) y

cociente de inteligencia total (CIT). Así, observaron que aunque los pacientes con reanimación sin desarrollo de EHI no tenían peores puntuaciones medias ni mayor proporción de cocientes intelectuales bajos, sí que presentaban mayor probabilidad de cocientes intelectuales bajos que la población que no había precisado reanimación (Tabla 67).

Tabla 67. Resumen de las puntuaciones medias, porcentaje y probabilidad de resultados bajos en las diferentes áreas de WISC III en una población de RN con necesidad de reanimación sin desarrollo de EHI frente a una población control según el estudio Odd et al⁽¹⁷¹⁾

		Grupo A	Grupo B
Puntuaciones medias WISC III. Media (DE)	CIV	107 (17)	106,4 (17)
	CIE	100 (17)	100 (17)
	CIT	105 (16)	104 (17)
Puntuaciones bajas en el WISC III. n (%)	CIV	253 (5)	26 (7)
	CIE	707 (13)	52 (13)
	CIT	354 (7)	39 (10)
Probabilidad de obtener CI bajos en WISC III.	CIV	1	1,42 (0,90-2,25)
Odds ratio ajustada* (IC)	CIE	1	1,03 (0,75-1,42)
	CIT	1	1,65 (1,13-2,43) ^a

*Ajustado por sexo, antecedentes de sepsis neonatal, número de partos, edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico al nacer, tipo de parto, etnia, grupo socioeconómico y educación materna. ^a Significación estadística (p<0,05). Grupo A: grupo sin reanimación ni cuidados neonatales; grupo B: grupo reanimado que no desarrolla EHI ni precisa cuidados neonatales. CI: cociente intelectual; CIE: Cociente intelectual ejecutivo; CIV: cociente intelectual verbal; CIT: cociente intelectual total; IC: intervalo de confianza.

Por último Odd et al⁽¹⁷¹⁾ realizaron un análisis de regresión lineal para calcular las diferencias en las puntuaciones medias de CIV, CIE y CIT entre el grupo reanimado sin desarrollo de EHI y el grupo de referencia. Se observó que las puntuaciones del grupo reanimado sin EHI eran inferiores, pero no estadísticamente significativas.

Sin embargo, posteriormente este mismo autor usando la misma población y distribución por grupos, publica un nuevo estudio⁽¹⁷²⁾ en 2011, en el que analizan la evolución en otras áreas de desarrollo (atención, memoria, lenguaje) y la necesidad de apoyos escolares, a la edad de 8-11 años. No se encontraron diferencias en los aspectos del funcionamiento neuropsicológico entre el grupo de pacientes que fueron reanimados sin desarrollar clínica de EHI y el grupo control que no precisaron reanimación. Los autores concluyen que los RN que se recuperan rápidamente de un estado de pérdida de bienestar al nacer no requieren más apoyos educativos que aquellos que nacen sin necesidad de ser reanimados.

Nuestros datos están en la línea de los estudios previamente publicados en los que los RN con asfixia sin EHI muestran datos neuroevolutivos equiparables a la población control sin asfixia perinatal. Aunque apenas hay estudios en esta dirección, nuestros datos son equiparables a los de un estudio (Finder et al⁽¹⁵³⁾) de características muy similares al nuestro.

El test de Apgar es un test que se utiliza de forma rutinaria a nivel mundial, un Apgar bajo se considera un fuerte predictor de muerte neonatal. Hay autores que han observado que un Apgar <7 a los 5 minutos de nacimiento se asocia con mayor riesgo discapacidad neurológica posterior a nivel poblacional^(173, 174). Además, no solo se ha correlacionado la puntuación con el pronóstico neurológico, también se ha observado peor rendimiento cognitivo en aquellos pacientes que tardan más tiempo en alcanzar un Apgar ≥ 6 ⁽¹⁷⁵⁾. El 16% (20/124) de los niños de nuestra población que presentan asfixia perinatal sin desarrollo de EHI presentaron Apgar ≤ 5 a los 5 minutos, sin embargo no se recogió el tiempo de recuperación del Apgar, lo cual sería interesante para futuras investigaciones.

Algo que debemos señalar es que nuestros datos se dan en un contexto particular del manejo de los pacientes con asfixia perinatal acorde a un protocolo dirigido a la sala de partos y a las siguientes horas de vida. Este manejo, como se ha referido en la metodología (Anexos 8.1-8.2), incluye aspectos como apagado de la cuna de reanimación y vigilancia y corrección de factores potencialmente agravantes como son la hipoglucemia, hipocalcemia, hipocarbía, hipotensión, hipo e hiperoxia, etc.

Algo a destacar es que al 85% (105/124) de los pacientes con asfixia perinatal sin EHI de nuestra población se les aplicaron medidas pasivas de no calentamiento y la temperatura en las primeras 6 horas de vida fue de 35,8 °C de mediana (RIC 35,4; 36,2); el 90% de los niños de este grupo (111/120) tuvieron temperaturas inferiores a la normotermia (36,5 °C); 12 pacientes (9,7%) tuvieron temperaturas por encima o iguales a 37,5 °C en las primeras 6 horas, uno de ellos con temperatura mayor o igual a 38 °C. El mantener a estos pacientes en hipotermia pasiva y en especial el haber evitado el sobrecalentamiento ha podido favorecer los resultados encontrados en esta población ya que algunos ensayos clínicos de HT describieron que en torno a un 25% de RN en el grupo control (no sometidos a HT) con temperatura central >37,5 °C, especialmente las primeras 24 horas de vida, asociaron mayor riesgo de muerte y discapacidad respecto al grupo que se mantuvo en normotermia^(165, 176).

5.2. Seguimiento neurológico de los pacientes con EHI leve

Definir la EHI es un reto debido a la necesidad de categorizar la gravedad dentro de las primeras 6 horas de vida, teniendo en cuenta además la naturaleza evolutiva de la encefalopatía neonatal en la primera semana tras el nacimiento y la heterogeneidad en el momento de la lesión⁽¹⁷⁷⁾. La evolución dinámica del proceso de la enfermedad y el solapamiento clínico de los signos de presentación, así como la falta de una definición aceptada de lo que constituye una EHI leve, añaden complejidad a este grupo de pacientes⁽¹⁷⁷⁾.

Además, así como hay metaanálisis concluyentes que demuestran que la HT mejora la supervivencia y el neurodesarrollo en recién nacidos con EHI moderada y grave^(45, 50), para las EHI leves las intervenciones terapéuticas siguen siendo más controvertidas⁽¹⁷⁷⁾.

En 2018 se publicó una revisión realizada por Conway et al⁽¹⁵²⁾ en la que se incluyeron 4 metaanálisis y 16 estudios de cohortes de pacientes con EHI leve de los cuales algunos de ellos habían recibido HT, especialmente los pacientes que procedían de los ECR, de los cuales la mitad habían sido enfriados. Conway et al⁽¹⁵²⁾ observaron que aproximadamente una cuarta parte de los RN con EHI leve obtuvieron un pronóstico desfavorable definido como muerte o retraso del desarrollo a los 18 meses. El pronóstico desfavorable en este metaanálisis fue definido como fallecer o tener discapacidad severa (PCI, ceguera bilateral, sordera neurosensorial o retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual (considerando un cociente de desarrollo normal con puntuaciones >1 DE). Esta definición es muy similar a la usada en nuestro estudio, aunque nuestra definición incluye también CD <85 en el área motora y del lenguaje. Pese a esto, el porcentaje de pronóstico desfavorable en el grupo EHI leve de nuestro estudio fue más bajo [2/32 (6%)] que en el observado por Conway et al⁽¹⁵²⁾.

Conway et al⁽¹⁵²⁾ concluyen afirmando que no hay pruebas suficientes para recomendar HT en este grupo de pacientes⁽¹⁵²⁾, similar a lo observado por Kariholu et al⁽¹⁷⁸⁾ en su revisión en 2020 de ensayos controlados aleatorizados en los que se comparó pacientes con EHI leve enfriados frente a aquellos que sólo recibieron la atención habitual.

Como se ha dicho, en el caso de nuestra cohorte, se enfrió exclusivamente a los pacientes con EHI moderada y grave siguiendo las directrices nacionales españolas⁽⁴²⁾, por lo que a los pacientes con EHI leve no se les ofreció tratamiento con HT.

Sin embargo, ya hay estudios en otros países en los que es evidente el uso cada vez más frecuente de la HT en pacientes con EHI leve.

En un estudio de cohortes retrospectivo⁽¹⁷⁹⁾ realizado en unidades neonatales de Inglaterra y Gales se incluyeron 3394 RN con EHI leve de los cuales el 30% (1027/3394) fueron tratados con HT. En este estudio ⁽¹⁷⁹⁾ se observó que la proporción de RN tratados con HT aumentó significativamente con el tiempo. Se trataron con HT el 24,9% (n=426) entre 2011-2013 y el 35,8% (n=603) entre 2014-2016 ($p < 0,001$).

La dificultad en el consenso del tratamiento de la EHI leve radica en la dificultad de clasificar este tipo de encefalopatía debido al solapamiento en algunas escalas de las definiciones de la EHI leve con la EHI moderada en las primeras 6 horas de vida, el estrecho margen terapéutico de la HT y el miedo a las clasificaciones erróneas⁽¹⁸⁰⁾.

Como se ha explicado en metodología, nuestro estudio ha utilizado la asignación del grado de EHI dada por dos expertos. Es importante destacar que el grupo en el que hubo mayor discrepancia entre los médicos de guardia y los expertos fue en el diagnóstico de la EHI leve ya que sólo en la mitad de los vídeos examinados hubo concordancia⁽¹⁵⁴⁾. El espectro de la EHI leve puede ser variable, con algunos niños que se alejan o se acercan más claramente que otros a la categoría de EHI moderada, llevando a algunos médicos a no tratar a los RN entre EHI leve-moderada, mientras que otros pueden acabar clasificando a estos niños más como EHI moderada y así considerar su tratamiento con HT⁽¹⁷⁹⁾.

Los datos preclínicos y observacionales sugieren que la HT mejora los resultados en la EHI leve⁽¹⁸⁰⁾, esto ha sido observado en algunos de los ensayos clínicos randomizados (ECR) que incluyeron pacientes con EHI leve. Algunos de estos pacientes fueron tratados con HT, mientras que otros no fueron enfriados⁽⁵⁶⁾.

En la tabla 68 se resumen los datos observados en los ECR y se muestra la tasa de discapacidad de los pacientes que fueron enfriados vs la tasa de discapacidad de aquellos que no fueron enfriados.

Tabla 68. Resumen del neurodesarrollo de pacientes con EHI leve incluidos en ECR sometidos a HT vs pacientes no enfriados

	Inclusión	Región	Tasa de discapacidad	
			Pacientes con HT n/N (%)	Pacientes no enfriados n/N (%)
Jacobs⁽⁴⁷⁾	2001-2007	Australia/Nueva Zelanda	8/24 (33)	4/16 (25)
		Canadá/ EEUU		
Zhou⁽¹³⁴⁾	2002- NC	China	6/21 (29)	7/18 (39)
Battin⁽¹⁸¹⁾	1996-1998	Nueva Zelanda	1/5 (20)	2/4 (50)
Wyatt⁽¹⁶⁵⁾	1999-2002	EEUU	2/5 (40)	0/3 (0)

En global en estos ECR se observó un neurodesarrollo desfavorable en el 29% de los RN enfriados con EHI leve frente al 37% de los no enfriados con EHI leve, con una odds ratio de 0,67 (IC del 95%: 0,28-1,61; p = 0,59)⁽⁵⁶⁾.

Aunque se observó una tendencia beneficiosa a favor de la HT, ninguno de estos estudios tenía potencia suficiente para detectar un efecto clínico en la EHI leve⁽⁵⁶⁾.

En un estudio retrospectivo realizado por Rao et al⁽¹⁸²⁾ en el que se realizó un análisis comparativo entre pacientes con EHI leve tratados con HT vs controles sanos sin EHI, se observó que los resultados en el test de desarrollo Bayley III en las diferentes áreas de desarrollo de los RN con EHI leve tratados con HT fueron similares a los RN sanos (Tabla 69).

Tabla 69. Puntuaciones medias (DE) cognitivas, lenguaje y motoras en RN con EHI leve que recibieron HT frente al grupo control sano, extraídas del estudio retrospectivo de Rao et al⁽¹⁸²⁾

Puntuación	EHI leve enfriados (N=16)	Grupo control (N=30)	
Cognitiva. Media (DE)	99,4 (17,1)	93,0 (12,3)	p = 0,15
Lenguaje. Media (DE)	89,5 (15,5)	100,2 (18,4)	p = 0,054
Motora. Media (DE)	93,1 (15,4)	100,8 (16,3)	p = 0,13

A la luz de estos resultados, es necesaria la creación de estudios prospectivos bien diseñados para evaluar la seguridad y la eficacia de la HT en pacientes con EHI leve^(179, 183) ya que la HT no está exenta de riesgos y además se asocia a intervenciones invasivas como sedación, ventilación mecánica, canalización de vías centrales, separación de los padres durante al menos 3 días y retraso en la alimentación oral entre otras⁽⁵⁶⁾.

Por ello, se necesitan acuerdos internacionales de expertos para estandarizar definiciones de EHI leve en las primeras 6 horas de edad, así como registros que analicen el neurodesarrollo a largo plazo de esta población. La creación de paneles de biomarcadores tempranos podrían mejorar la capacidad actual de identificar a los RN con EHI leve y mayor riesgo de neurodesarrollo desfavorable⁽¹⁸³⁾.

A la hora de discutir los resultados observados en nuestra cohorte, se han escogido series de pacientes con EHI leve que no hayan sido tratados con HT. Además, han elegido estudios metodológicamente comparables al nuestro, escogiendo estudios con criterios perinatales de inclusión similares a los nuestros y uso de escala de Sarnat modificada para clasificar la EHI^(153, 184-186). Todos los estudios^(153, 184, 186) fueron prospectivos similar a la recogida de nuestra población salvo el estudio de Reiss et al⁽¹⁸⁵⁾ que es un estudio retrospectivo.

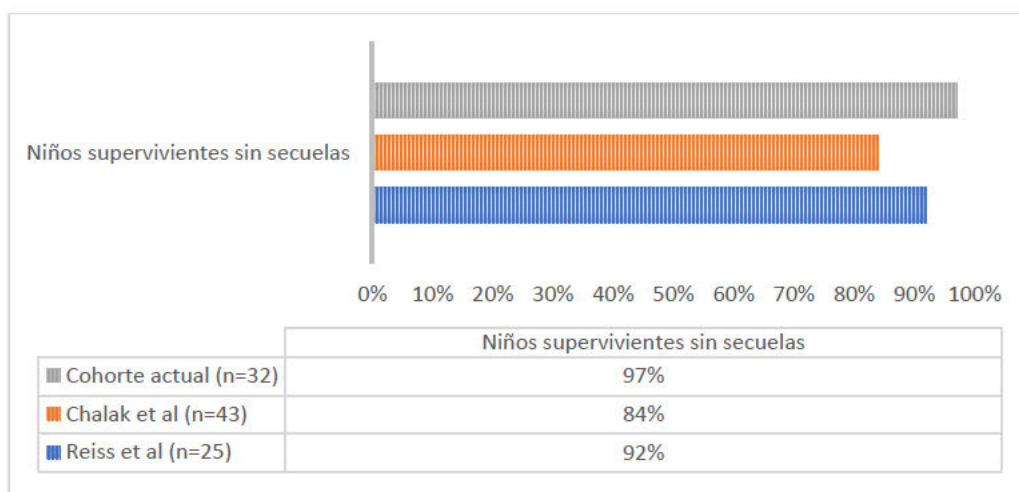
Al analizar la tasa de mortalidad en pacientes con EHI leve no tratados con HT en estos estudios prospectivos^(153, 184, 186) se observó que fue nula en todos ellos, como ocurrió en nuestra serie.

Sin embargo, a la hora de analizar la evolución adversa hubo más diferencias. En el estudio realizado por Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ se observó que 7 de 43 (16%) pacientes con EHI leve presentaron evolución adversa frente a 1/32 (3%) en nuestra cohorte. Reiss et al⁽¹⁸⁵⁾ observaron que dos de los 25 (8%) niños con EHI leve, presentaron evolución adversa, datos más cercanos a los observados en nuestro estudio.

Sin embargo, Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ clasificaron a los niños con evolución adversa de manera muy similar a la nuestra, basándose especialmente en la presencia de PCI y en el retraso en las áreas de desarrollo de Bayley-III, incluyendo también sordera y epilepsia similar a nuestros criterios. Por el contrario, Reiss et al⁽¹⁸⁵⁾ definieron discapacidad como la presencia de trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno oposicionista desafiante o retraso psicomotor; criterios diferentes a los usados en nuestra población.

Al analizar los niños supervivientes sin secuelas en estos dos estudios^(184, 185) y nuestra población se encontraron los siguientes porcentajes detallados en la figura 27.

Figura 27. Porcentaje de niños con EHI leve no tratados con HT sin secuelas a largo plazo en tres estudios diferentes



Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ además de encontrar menos pacientes supervivientes sin secuelas, su población tuvo discapacidad más grave. Así el 9% (4/43) fueron diagnosticados de discapacidad leve (CD cognitivo: 70-84 o CD cognitivo \geq 85 y GMFCS 1 o 2, crisis epilépticas sin tratamiento antiepiléptico o sordera sin necesidad de amplificadores) y el 7% (3/43) de discapacidad grave (CD cognitivo <70, GMFCS: 3-5; ceguera o sordera con incapacidad para seguir órdenes a pesar de la amplificación).

Ninguno de los pacientes de nuestra cohorte actual tuvo discapacidad grave (CD cognitivo, motor o del lenguaje <70 o WPPSI-III/WISC-IV <70 o PCI GMFCS 3-5 o ceguera o sordera pese a la colocación de audífonos o epilepsia no controlada con fármacos antiepilépticos).

En cuanto al análisis de los test de desarrollo, los pacientes de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ obtuvieron mayores tasas de retraso en todas de las áreas de desarrollo en comparación con nuestra cohorte.

En la tabla 70 se recoge el porcentaje de pacientes con retraso del desarrollo (cociente de desarrollo (CD) <85) en las diferentes áreas de desarrollo (cognitiva, motor y del lenguaje) y también el porcentaje de pacientes que obtuvieron puntuaciones compatibles con retraso grave (CD <70).

Tabla 70. Porcentaje de pacientes con retraso en las diferentes áreas del desarrollo en dos estudios de cohortes prospectivas de pacientes con EHI leve no tratados con HT

	Cociente de desarrollo	Cohorte Chalak et al ⁽¹⁸⁴⁾	Nuestra cohorte
Área cognitiva	CD<85. n/N (%)	7/43 (16)	1/25 (4)
	CD<70. n/N (%)	3/43 (7)	0/25 (0)
Área motora	CD<85. n/N (%)	4/43 (9)	1/25 (4)
	CD<70. n/N (%)	1/43 (2)	0/25 (0)
Área lenguaje	CD<85. n/N (%)	14/43 (33)	0/24 (0)
	CD<70. n/N (%)	4/43 (9)	0/24 (0)

CD: cociente de desarrollo.

Los motivos por los que la población de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ y la nuestra pudieron tener resultados diferentes pudo ser debido a la diferencia en la edad de exploración, ya que los pacientes de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ presentaban una edad media (DE) de exploración de 19 meses (2) frente a nuestros pacientes con EHI leve que fueron explorados a una edad media (DE) de 38,6 meses (2,4). Por lo que quizás alguno de los pacientes de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ pudieran presentar un

retraso en el neurodesarrollo como variante de la normalidad que ya no es tan típico observar esta variante en edades más tardías como la de nuestra cohorte y además a estas edades las evaluaciones tienen más potencia y son más consistentes. El 19% (12/63) de los pacientes de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ fueron perdidos en el seguimiento frente al 3% de nuestra cohorte (1/33). Así, tanto la diferencia en la edad como la pérdida de pacientes pudo influir en las diferencias. Además, nuestro estudio incluyó una definición homogénea de EHI leve, cuya categorización final fue revisada en la mayoría de los casos por dos expertos. Por otro lado, aunque presumiblemente el abordaje diagnóstico y terapéutico en las primeras horas pudo ser similar, desconocemos cómo se realizó la cadena de neuroprotección⁽¹⁸⁷⁾. En nuestra serie, el abordaje incluía exploraciones seriadas, aplicación de hipotermia pasiva desde paritorio hasta determinar la presencia y gravedad de la EHI y otras que quizás sean relevantes como medidas neuroprotectoras.

Otra de las secuelas clásicas estudiadas en la población con EHI ha sido la presencia de PCI, siendo una de las secuelas clásicas encontradas en pacientes con EHI moderada y grave⁽²⁸⁾. Sin embargo, en nuestra población con EHI leve ningún paciente presentó ni PCI ni TMM.

En los estudios comparados observacionales las tasas de PCI son prácticamente nulas, similar a lo observado en esta población; así, en la cohorte de Akula et al⁽¹⁸⁸⁾ un paciente de los 130 presentó PCI (1%). En la cohorte de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ un paciente de los 43 (2%) presentó PCI grave con GMFCS de 4 y retraso grave (CD <70) en las tres áreas del desarrollo.

En un estudio de diseño similar al nuestro realizado por Finder et al⁽¹⁵³⁾ se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las puntuaciones medias del área cognitiva del test de desarrollo Bayley III entre pacientes con EHI leve y controles, sin evidenciar diferencias en las otras áreas de desarrollo (motor y lenguaje). Hallazgo similar al encontrado en nuestra cohorte y que se muestra en la tabla 71.

Tabla 71. Comparación de las puntuaciones medias de las tres áreas de desarrollo en dos estudios de cohortes prospectivas en pacientes con EHI leve y controles

	Cohorte de Finder et al ⁽¹⁵³⁾				Nuestra cohorte			
	EHI leve		Controles		EHI leve		Controles	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)
Área cognitiva	55	97,6 ^a (11,9)	152	103,6 (14,6)	25	99,8 ^a (6,9)	79	105,1 (10,8)
Área Lenguaje	47	99,1 (17,6)	133	101,8 (16,8)	24	110,1 (11,0)	79	108,2 (9,8)
Área motora	46	99,5 (16,3)	147	100,8 (10,8)	25	104,8 (8,8)	79	107,9 (8,8)

^a Diferencias significativa ($p < 0,05$) entre el grupo control y grupo EHI leve. DE: desviación estándar; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

Murray et al⁽¹⁸⁶⁾ realizaron un análisis similar en 22 pacientes con EHI leve y 30 controles a los que se les realizó el test de inteligencia Wechsler-III; demostrando resultados similares a los encontrados en el grupo de Finder⁽¹⁵³⁾ y los pacientes de este estudio. Así, observaron que sus pacientes con EHI leve presentaban cocientes intelectuales (CI) significativamente menores que los controles (Tabla 72).

Tabla 72. Resultados comparativos del test de inteligencia de la cohorte de pacientes de Murray et al⁽¹⁸⁶⁾ en la que compara EHI leve frente a controles

	EHI leve N=22	Controles N=30	P Valor
Cociente intelectual total. Media (rango intercuartílico)	99 (94-112)	117 (110-124)	0,001
Cociente intelectual verbal. Media (rango intercuartílico)	105 (99-111)	116 (112-125)	0,001
Cociente intelectual manipulativo. Media (rango intercuartílico)	103 (98-112)	115 (107-124)	0,004

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica. En negrita valores con $p < 0,05$.

Sin embargo, Robertson et al⁽¹²²⁾ no encontraron diferencias al comparar su grupo de pacientes con antecedentes de EHI leve y el grupo control. Se midió el cociente intelectual con la escala de inteligencia Wechsler-III observando que los niños con EHI leve presentaban medias (DE) de CIT: 106 (13) más bajas que las de los controles, CIT: 112 (13). Sin embargo, no se encontraron diferencias, concluyendo que el rendimiento escolar de los niños con EHI leve era similar al de los niños control a los 8 años.

En nuestra población 4 pacientes del grupo EHI leve fueron evaluados con escala Weschler-III/WISC-IV, pero ninguno de los controles, por lo que no se pudieron analizar diferencias entre ambos grupos. Las puntuaciones medias del grupo EHI leve de nuestra cohorte se muestran en la tabla 39.

Al estudiar los problemas motores en nuestra población con EHI leve, se observó que uno de los 25 pacientes (4%) explorados con Bayley-III presentaron retraso motor, similar a lo observado por Akula et al⁽¹⁸⁸⁾ donde 5 de 130 (5%) pacientes con EHI leve presentaron retraso motor.

Otro área del desarrollo valorado por el grupo de Akula et al⁽¹⁸⁸⁾ fue el área del lenguaje. Se observó que 18 de los 130 pacientes con EHI leve (18%) presentaron retraso del lenguaje similar a lo observado en nuestra población donde 5 de 29 (17%) niños con EHI leve presentaron retraso del lenguaje expresivo. Sin embargo, la definición de retraso del lenguaje en nuestra población se hizo a través de la recogida de unos ítems mientras que Akula et al⁽¹⁸⁸⁾ administraron la escala MacArthur-Bates Communication Development Inventory. Pese a no haber usado las mismas herramientas de detección se observaron porcentajes similares de retraso de lenguaje expresivo. Otras de las secuelas recogidas en la población de Akula et al⁽¹⁸⁸⁾ fue la presencia de epilepsia, no obteniendo ningún niño con diagnóstico de epilepsia, similar a lo recogido en nuestra población.

La principal diferencia con la población de Akula et al⁽¹⁸⁸⁾ fue que su población con EHI leve presentaba mayores problemas motores ($p=0,0038$) y de lenguaje ($p=0,0028$) al compararlo con el grupo no expuesto (pacientes nacidos durante el periodo de estudio sin acidosis perinatal significativa con déficit de bases <10 o sin gases y Apgar ≥ 7 a los 5 minutos). Aunque esta población no puede equipararse a nuestro grupo control puesto que los criterios de inclusión de nuestra población son más estrictos, en nuestro caso no se identificaron diferencias a nivel motor ($p=0,240$) ni del lenguaje ($p=0,056$) con el grupo control. No obstante, las poblaciones controles de ambos estudios no son equiparables al tener definiciones diferentes y contar el estudio de Akula et al⁽¹⁸⁸⁾ con una población más numerosa.

Los estudios en pacientes con EHI leve de la era prehipotermia sugieren que, si bien no se produjo ni muerte ni discapacidad importante entre los niños que padecieron EHI leve, sí se observaron problemas sutiles de desarrollo, lenguaje, atención y comportamiento en etapas posteriores de la vida⁽¹⁸³⁾.

En cuanto a las alteraciones de comportamiento el 17% (5/29) de los pacientes con EHI leve de nuestra cohorte tuvieron puntuaciones patológicas en algún área del CBCL, sin encontrar diferencias con el grupo control. Van Handel et al⁽¹²³⁾ al estudiar las puntuaciones del CBCL entre la población con EHI leve y la población control encontraron que el grupo EHI leve obtuvo mayor porcentaje de problemas sociales que el grupo control ($p=0,001$), sin encontrar diferencias en el resto de áreas. En nuestra población no se encontraron diferencias en ningún área del CBCL entre la población EHI leve y el grupo control. Si bien es cierto que dada la edad de nuestra población no se recoge el área problemas mentales, puesto que se administró el test CBCL 1,5-5 (que no incluye esta área), por lo que no pudo compararse con la población de Van Handel et al⁽¹²³⁾, a cuyos niños con EHI leve se les pasó el test CBCL 4-18, por tener una edad media superior a nuestra población.

Además, el grupo de Van Handel et al⁽¹²³⁾ analizó problemas sociales con el test CSBQ (Children's Social Behavior Questionnaire)⁽¹⁸⁹⁾, en el cual la puntuación total difirió entre ambos grupos ($p=0,012$) obteniendo el grupo EHI leve mayor porcentaje de problemas sociales. Por el contrario, en nuestra cohorte no se observaron más alteraciones sociales entre el grupo EHI leve y el grupo control, ni en el test CBCL ni tampoco en la exploración neurológica.

Otras cohortes como la cohorte de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ y Reiss et al⁽¹⁸⁵⁾ también encontraron pacientes con TEA siendo 2/43 (5%) en la cohorte de Chalak et al⁽¹⁸⁴⁾ y 1/25 (4%) en la cohorte de Reiss et al⁽¹⁸⁵⁾, sin especificar cómo se realizó el diagnóstico en estos pacientes. Estas diferencias pudieron deberse a que en nuestra población no se utilizaron test dirigidos y específicos como el CSBQ para la detección de problemas sociales a diferencia de lo realizado por Van Handel et al⁽¹²³⁾.

5.3. Seguimiento neurológico de los pacientes con EHI moderada y grave

El porcentaje de recién nacidos que fallecen en este estudio a causa de una EHI moderada y grave es equivalente al encontrado en los ensayos clínicos randomizados (ECR) dentro del grupo de la HT^(15, 47, 48) en los que el porcentaje de mortalidad se sitúa en torno al 25%. Sin embargo, cohortes actuales^(65, 98, 109, 137, 139) indican tasas de mortalidad más bajas entre 9% y 21% a las encontradas en nuestro estudio del 28% (14/58).

A la hora de analizar los niños que sobreviven sin secuelas se observó que el porcentaje de niños supervivientes sin problemas neurológicos en nuestro estudio multicéntrico fue superior a lo referido en los pacientes tratados con HT en los ECR⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾, pero similar a los porcentajes encontrados en estudios observacionales contemporáneos^(65, 97, 109, 151).

En la tabla 73 se resumen los datos de los ECR y de los estudios observaciones donde se comparan las tasas de supervivientes sin secuelas.

La definición de supervivencia sin secuelas es equiparable en todos los estudios y se refiere a lo que nosotros hemos definido como: cocientes de desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje >85, no presentar PCI, sordera, ceguera ni epilepsia.

Tabla 73. Porcentajes de pacientes supervivientes con EHI moderada y grave enfrizados sin secuelas

Ensayos clínicos randomizados		Estudios observacionales actuales	
Jacobs et al ⁽⁴⁷⁾	42/106 (40)	Charon et al ⁽⁶⁵⁾	30/38 (78)
Azzopardi et al ⁽⁴⁸⁾	71/121 (59)	Thoresen et al ⁽⁹⁷⁾	130/161 (82)
Shankaran et al ⁽⁴⁹⁾	28/69 (41)	Garfinkle et al ⁽¹⁰⁹⁾	21/26 (81)
		Liu et al ⁽¹⁵¹⁾	101/134 (78)
		Nuestra cohorte	32/42 (76)

Una diferencia de esta cohorte frente a las series observacionales actuales, es que ninguno de los pacientes de nuestro estudio presentó discapacidad severa, entendida como puntuaciones <70 en los test de desarrollo. En varias cohortes de estudios actuales^(109, 137-139, 151) de niños con EHI moderada y grave tratados con HT se recogen pacientes con discapacidad grave presentando tanto cocientes de desarrollo (CD) motor <70 como CD cognitivo <70. No habiendo encontrado estas puntuaciones en ninguno de los pacientes de esta población.

Un 21% (9/42) de los pacientes de nuestra cohorte presentaron trastornos motores, siendo el 7% (3/42) clasificados como PCI. Este porcentaje es inferior al encontrado tanto en pacientes enfrizados dentro de los ECR (26-36%)^(47, 48, 190), como en las series observacionales contemporáneas^(109, 137, 142, 145, 146, 151), como se recoge en la tabla 74. Además, los pacientes con PCI de nuestra cohorte presentaron mejor capacidad funcional, ya que ninguno tuvo afectación motora GMFCS-III o superior, a diferencia de otras cohortes actuales^(109, 137, 138, 151) en las que los pacientes con PCI muestran afectación más grave (Tabla 74).

Tabla 74. Comparación de los resultados funcionales en pacientes con PCI medidos según el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa entre nuestra cohorte y pacientes de ensayos clínicos randomizados del grupo enfriado y estudios observacionales.

	Estudio	Meses	PCI n/N (%)	GMFCS III-V	GMFCS n/N (%)
Azzopardi D. ⁽⁴⁸⁾ 2002-2006 Reino Unido	ECR	18	33/120 (28)	SI	I-II: 11/120 (9) III-V: 24/120 (20)
Jacobs S. ⁽⁴⁷⁾ 2001-2007 Australia/Nueva Zelanda/ Canadá/EEUU	ECR	24	21/79 (26,6)	SI	I: 5/79 (6) II-V: 16/79 (20)
Simbruner G. ⁽¹⁹¹⁾ 2001-2006 Alemania/Austria/ Sudáfrica/ Francia/Singapur/Bélgica Italia/ Dinamarca	ECR	18-21	DND	SI	III-V: 4/32 (12)
Guillet R. ⁽¹⁹⁰⁾ 1999-2002 USA/Reino Unido/ Canadá/ Nueva Zelanda	ECR	18	49/135 (36,3)	SI	I-II: 17/135 (13) III-V: 32/135 (24)
Jary S. ⁽¹³⁷⁾ 2006-2012 Bristol	Observacional	18-24	18/93 (19,4)	SI	I: 12/93 (13) V: 6/93 (6)
Garfinkle J. ⁽¹⁰⁹⁾ 2008-2010 Canadá	Observacional	24	4/26 (15)	SI	II-V: 4/26 (15)
Grossmann K. ⁽¹⁴⁶⁾ 2007-2009 Suecia	Observacional	6- 43	10/59 (17)	SI	I-II: 5/59 (8) III-V: 5/59 (8)
Cohorte actual 2011-2017 España	Observacional	36	3/42 (7,1)	No	I-II: 3/42 (7) III-V: 0/42 (0)

Simbruner et al⁽¹⁹¹⁾ sólo registra las PC con GMFCS III-V. DND: dato no disponible; ECR: ensayo clínico randomizado; GMFCS: Gross Motor Function Classification System; PCI: parálisis cerebral infantil.

Los niños con PCI y antecedentes de EHI moderada y grave de nuestra cohorte presentan menor porcentaje de retraso en los test de desarrollo al compararlos con otras series. Jary et al⁽¹³⁷⁾ observaron que de sus pacientes con PCI y GMFCS tipo I, 27% (3/11) presentaba retraso cognitivo, 33% (3/9) retraso del lenguaje y 73% (8/11) retraso motor global. Sin embargo, el 100% (2/2) de los pacientes con PCI y GMFCS tipo I de este estudio a los que se les evaluó con test de desarrollo presentaron CD cognitivo, motor y del lenguaje normales, si bien uno de ellos presentaba retraso motor grueso aislado. Sin embargo, dado el bajo número de pacientes con PCI en nuestra población estos datos no son representativos.

Además de la PCI como patología motora, el 15% (6/40) de los pacientes presentaron trastorno motor mínimo (TMM). Este concepto fue observado de forma parecida por Edmons et al⁽¹⁴²⁾ en un grupo de pacientes con antecedentes de EHI moderada y grave tratados con HT en los que evidenciaron signos neurológicos menores (SNM) definidos como: dificultades de la coordinación motora gruesa o fina y/o alteración del tono muscular, sin signos definitivos de PCI; dicho concepto podría asemejarse al trastorno motor mínimo observado en nuestra cohorte. En el estudio de Edmonds et al⁽¹⁴²⁾ el 12% (13/107) de sus pacientes presentaba SNM.

Erdi-Krauz et al⁽¹⁴³⁾ en su cohorte de pacientes con antecedentes de EHI moderada y grave tratados con HT, observaron que había pacientes sin PCI que presentaban una disfunción neurológica menor, versión simplificada del examen de Touwen, definida como alteración en alguna de las siguiente áreas: reflejos, pares craneales, postura/tono muscular y/o coordinación y equilibrio. Se observó que de los 27 pacientes con EHI moderada y grave enfriados sin PCI, el 22% (6/27) presentaba disfunción neurológica menor.

El descenso de la PCI junto con la aparición del TMM podría corresponder a una presentación menos grave de la afectación motora como resultado de la HT. Esta observación no ha sido descrita en los ensayos clínicos randomizados del inicio de la HT^(15, 47, 48), ni en los estudios observacionales que recogen pacientes con TMM^(142, 143).

El TMM se asoció en el 50% (3/6) de los pacientes de nuestra cohorte a otros trastornos en el neurodesarrollo, como se muestra en la tabla 46. Así, el 17% (1/6) de pacientes con TMM de nuestra cohorte presentaba retraso del lenguaje y el 33% (2/6) de los casos con TMM asoció retraso motor; esto también fue observado por Erdi-Krauz et al⁽¹⁴³⁾ donde observaron una correlación negativa débil entre los pacientes con disfunción neurológica menor y las puntuaciones totales del test MABC-2, lo que sugiere que tener una disfunción neurológica menor se asoció a un peor funcionamiento motor⁽¹⁴³⁾.

Edmonds et al⁽¹⁴²⁾ administraron a dos de sus pacientes con SNM el test de cribado de edades y etapas, observando que uno de ellos (50%) presentaba puntuaciones patológicas en el área motora gruesa. En nuestra población, a 4 pacientes con TMM se les administraron el test de edades y etapas. Uno de estos pacientes (25%) presentó puntuaciones patológicas en todas las áreas del test. Además, se observó que el 33% (2/6) de los pacientes con TMM de nuestra cohorte presentaba alteraciones del comportamiento en el CBCL. Este hecho también fue observado por Edmonds et al⁽¹⁴²⁾, ya que al comparar los niños con antecedentes de EHI y una exploración motora normal con los niños con SNM, los niños con SNM presentaron más síntomas TEA ($p=0,07$) y mayores problemas en el test de comportamiento CBCL 1,5-5 ($p= 0,04$) que los pacientes con exploración normal.

Edmonds et al⁽¹⁴²⁾ tienen la teoría de que la HT no proteja de los problemas de comportamiento; sin embargo, concluyen que más estudios son necesarios para obtener estas conclusiones.

En nuestra muestra aunque el 33% (2/6) presentaron problemas de comportamiento, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el CBCL1,5-5 entre los niños con TMM y niños sin trastorno motor. Sin embargo, se observó más porcentaje de síntomas TEA entre los pacientes con TMM [1/6 (16%)] que en aquellos sin trastorno motor [2/32 (6%)], pero tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,412$).

Esto pudo ser debido a que Edmonds et al⁽¹⁴²⁾ administraron el test QCHAT⁽¹⁹²⁾ como cribado de autismo a su población de estudio, mientras que en nuestro estudio se pasó MCHAT exclusivamente a aquellos pacientes a los que se les observaba sintomatología TEA durante el transcurso de la exploración neurológica.

El 100% de los niños con TMM de este estudio recibieron estimulación temprana y el 50% logopedia, por lo que es importante el reconocimiento de este trastorno motor para poder beneficiarse de un mejor seguimiento clínico y tratamiento de las posibles comorbilidades^(142, 143).

Como se observa en la tabla 46, los niños con EHI moderada y grave y trastorno motor (PCI y/o TMM) pueden asociar retraso motor en los test de desarrollo. Sin embargo, el 16% (5/32) de los pacientes sin trastorno motor (no PCI, ni TMM) de este estudio también mostraron test motores patológicos. Este hecho también fue observado en el estudio de Jary et al⁽¹³⁷⁾ en el cual un 10% de sus pacientes sin PCI presentaban un retraso motor global. Es por ello que los protocolos de seguimiento de estos niños deben incluir exploraciones motoras regladas más allá de la época del lactante y no centrarse exclusivamente en niños con problemas motores ya establecidos. Es importante el seguimiento motor de niños con antecedentes de EHI que no desarrollan PCI ni TMM ya que pese a no tener un trastorno motor, pueden presentar dificultades motoras en los test de desarrollo pudiendo aparecer estas dificultades motoras en edades más tardías.

Los pacientes de nuestra cohorte con EHI moderada y grave también presentaron menor tasa de retraso cognitivo en comparación con los pacientes que recibieron HT en los ECR^(15, 47, 48) y con aquellos procedentes de estudios observacionales recientes^(109, 137-139, 151).

Es posible que haya una asociación entre la mejora de los resultados cognitivos y la disminución de la afectación motora, pues ambas secuelas suelen presentarse asociadas en pacientes con EHI moderada y grave^(109, 137, 151).

En la tabla 75 se recogen las tasas de retraso cognitivo de los pacientes enfiados en los ECR^(15, 47, 48) y de estudios observacionales recientes⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾.

Tabla 75. Porcentaje de retraso cognitivo observado en los pacientes enfiados de los ensayos clínicos randomizados y de los estudios observacionales actuales

	Tipo de estudio	CD<85 ^a	CD<70 ^a	CIT<80 ^b
Shankaran et al⁽¹⁵⁾	ECR	36/75 (48)	19/75 (25)	
Jacobs et al⁽⁴⁷⁾	ECR		17/73 (23)	
Azzopardi et al⁽⁴⁸⁾	ECR	34/115 (29)	28/115 (24)	
Jary et al⁽¹³⁷⁾	Observacional	16/98 (16)	11/98 (11)	
Skranes⁽¹³⁸⁾	Observacional	6/41 (15)	1/41 (2)	
Chalak⁽¹³⁹⁾	Observacional	29/62 (47)	8/62 (13)	
Nuestra cohorte	Observacional	0/32 (0)	0/32 (0)	1/8 (12,5)

^a Bayley-III; ^b WPPSI-III; CD: cociente de desarrollo; CIT: cociente intelectual total; ECR: ensayo clínico randomizados.

De los niños escolares con EHI moderada y grave, el 16% (5/31) precisaban apoyos escolares en mayor porcentaje que el resto de grupos [EHI leve: 1/22 (4%); asfixia sin EHI: 1/68 (1,5%) y controles: 2/50 (4%)]. Sin embargo, este porcentaje solo fue significativamente menor en el grupo con asfixia sin EHI ($p=0,011$), pero sin diferencias significativas con el resto de grupos. Esto pudo ser debido a que el grupo con asfixia sin EHI presentaba mayor porcentaje de niños escolarizados (70%) que el grupo control (63%).

Sin embargo, aunque es evidente el descenso de secuelas en nuestra cohorte de pacientes con EHI moderada y grave con respecto a otros estudios observacionales^(65, 109, 138), el grupo con EHI moderada y grave no puede equipararse al grupo control o al grupo con asfixia sin EHI, presentando puntuaciones medias significativamente menores en las diferentes áreas del desarrollo que las de los grupos sin encefalopatía, similar a lo descrito en otros estudios⁽¹⁴⁴⁾.

Lee-Kelland et al⁽¹⁴⁴⁾ compararon 29 niños con antecedentes de EHI moderada y grave enfriados sin PCI con 20 controles nacidos a término, encontrando que los niños con EHI moderada y grave pese a no tener trastorno motor tenían peor rendimiento motor y cognitivo que el grupo control.

Esto también fue observado por Erdi-Krausz et al⁽¹⁴³⁾, en su estudio incluyeron 27 con EHI moderada y grave enfriados sin PCI y 20 controles sanos observando también que los pacientes con EHI moderada y grave sin PCI presentaban peores puntuaciones medias a nivel motor que el grupo control.

En la tabla 76 se resumen los datos encontrados en la cohorte de Lee-Kelland et al⁽¹⁴⁴⁾ y en la cohorte actual. Nuestros pacientes con EHI moderada y grave fueron comparados con pacientes con asfixia sin EHI, ya que al grupo control no se les realizó test WPPSI-III/WISC-IV.

Tabla 76. Puntuaciones medias de los test de inteligencia en pacientes con EHI moderada y grave sin PCI y su comparación con pacientes sin encefalopatía

WPPSI-III/WISC-IV	Lee-Kelland et al ⁽¹⁴⁴⁾			Nuestra cohorte		
	EHI sin PCI	Controles	Valor p	EHI sin PCI	Asfixia sin EHI	Valor p
	N=29	N=20		N=8	N=4	
CV. Media (DE)	94 (8,8)	103 (10,1)	0,002	95,75 (12,9)	116,75 (11,2)	0,008
RP. Media (DE)	89 (11,19)	103 (12,5)	0,001	103,50 (13,7)	122,50 (8,7)	0,016
MT. Media (DE)	94 (13,7)	102 (13,8)	0,04	96,14 (15,0)	119,50 (7,8)	0,111
VP. Media (DE)	96 (13,7)	107 (17,6)	0,01	97,20 (12,7)	97,50 (17,7)	1

CV: comprensión verbal; DE: desviación estándar. EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; MT: memoria de trabajo; RP: razonamiento perceptivo; VP: velocidad de procesamiento. WPPSI-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, 3ª edición; WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, 4ª edición. En negrita valores con $p < 0,05$.

El encontrar medias inferiores en el grupo EHI moderada y grave respecto al grupo control no solo se ha evidenciado en los test de desarrollo. Este hecho también se ha observado en los test de cribado para padres como el ASQ-3.

Álvarez-García et al⁽¹⁴⁵⁾ en su población de 14 niños con antecedentes de EHI moderada y grave enfriados sin PCI observaron que ninguno de estos niños presentaba retraso en el test ASQ-3. Sin embargo, este grupo obtuvo peores puntuaciones que los niños controles en todas las áreas del ASQ-3. Este hecho también fue observado en nuestra cohorte de pacientes con EHI moderada y grave (en la que se incluyen dos pacientes con PCI y test ASQ-3 con puntuaciones dentro de lo normal en todas las áreas). Al comparar este grupo con el grupo de asfixia sin EHI se observaron diferencias significativas en las áreas de comunicación y resolución de problemas; sin ser estos resultados consistentes en los controles, no encontrando diferencias como se explica en el apartado 4.3.4.3. En la tabla 77 se recogen las puntuaciones medias del test ASQ-3 de los pacientes del estudio de Álvarez-García et al⁽¹⁴⁵⁾ y las recogidas en este estudio.

Tabla 77. Puntuaciones medias en las diferentes áreas del test ASQ-3 en pacientes con EHI moderada y grave enfriados y niños sin encefalopatía en un estudio observacional español frente a nuestra cohorte

	Cohorte Álvarez-García ⁽¹⁴⁵⁾			Nuestra cohorte		
	EHI N=14	Control N=15	Valor p	EHI N=29	Asfixia sin EHI N=95	Valor p
Áreas del ASQ-3						
Comunicación. Media	45	55	0,006	56,7	59,2	0,006
Motor grueso. Media	55	60	0,009	50,7	54,7	0,067
Motor fino. Media	47	55	0,02	51,5	56,2	0,124
Resolución de problemas. Media.	57,5	60	0,02	50,2	56,7	0,003
Social. Media.	50	60	0,002	52,8	55	0,289

ASQ-3: Test de edades y etapas 3. EHI: encefalopatía hipóxico isquémica. En negrita valores con $p < 0,05$.

Los problemas de comportamiento ya fueron descritos en pacientes con EHI antes de la introducción de la HT^(123, 125). Tras la incorporación de este tratamiento han seguido detectándose, especialmente en estudios de pacientes sin PCI^(142, 144, 145), en los que también se han identificado problemas de ansiedad y depresión^(142, 145) similar a lo encontrado en nuestra cohorte.

Estos hallazgos no deberían pasar desapercibidos ya que los trastornos ansioso-depresivos aumentan la morbi-mortalidad global y empeoran la calidad de vida de los afectados⁽¹⁹³⁾.

El aumento significativo de los problemas de comportamiento no solo se ha observado en pacientes con EHI moderada y grave al compararlos con el grupo control. En la era preHT se observó que niños con EHI moderada presentaban mayores problemas de ansiedad, somatización, introversión, alteración del comportamiento y problemas de sueño, que los pacientes con EHI leve⁽¹²⁵⁾. En nuestra muestra al comparar pacientes con EHI moderada y grave tratados con HT con pacientes con EHI leve se observó que los pacientes con EHI moderada y grave presentaban más problemas de ansiedad que aquellos con EHI leve ($p=0,023$).

Otros de los aspectos, ya destacados en los estudios preHT⁽¹²³⁾, son que los pacientes con EHI moderada y grave presentaban más problemas de atención que los controles. En nuestra población no se detectaron más problemas de atención entre estos dos grupos en el test CBCL-1,5-5 ($p=1$). Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes del grupo EHI moderada y grave presentaron más déficit de atención durante la exploración neurológica que los controles ($p=0,000$).

En varios estudios observacionales actuales sí que se observan datos de TDAH entre la población con EHI moderada y grave. Así; Grossmann et al⁽¹⁴⁶⁾ confirmaron la presencia de TDAH en el 7% (4/56) de sus pacientes con EHI moderada y grave.

En otro estudio reciente observacional⁽¹⁴³⁾ donde se compararon pacientes con EHI moderada y grave enfrizados sin desarrollo de PCI, se observó que esta población presentaba más problemas de inatención que la población control en la escala calificada por los profesores; sin embargo, no hubo diferencias en las escalas que fueron puntuadas por los padres.

La presencia de TDAH en la población con EHI moderada y grave es un tema controvertido ya que también hay estudios observacionales recientes, donde no encuentran diferencias de inatención entre el grupo con EHI moderada y grave enfrizados sin PCI y el grupo control^(144, 145).

Se observó que los pacientes con EHI moderada y grave de nuestra cohorte presentaban mayores tasas de retraso de lenguaje expresivo que los controles ($p=0,007$), si bien es cierto, no se administraron escalas regladas de para la evaluación de retraso del lenguaje. El lenguaje expresivo se evaluó mediante la observación del lenguaje durante la exploración y rellenando diferentes ítems relacionados con el lenguaje adecuados a la edad del paciente y basados en los hitos del lenguaje de la escala de cribado de Denver⁽¹⁹⁴⁾.

Además de este hallazgo se observó que los pacientes con EHI moderada y grave de este estudio a los que les había administrado test de inteligencia Weschler-III/WICS IV presentaban puntuaciones medias mayores en el razonamiento perceptivo que en la comprensión verbal, las puntuaciones medias de las dos áreas se recogen en la en la tabla 78.

Esto ha sido también observado por estudios derivados de los ensayos clínicos randomizados⁽¹³⁶⁾ y estudios observacionales actuales como el estudio de Grossmann et al⁽¹⁴⁶⁾ (Tabla 78).

Tabla 78. Puntuaciones medias observadas en pacientes con EHI moderada y grave en el área comprensión verbal y razonamiento perceptivo del test WPPSI-III/WISC-IV en diferentes estudios

	Nuestra cohorte	Grossmann et al ⁽¹⁴⁶⁾	Pappas et al ⁽¹³⁶⁾
Número de pacientes	8	44	91
Tipo de estudio	Observacional	Observacional	ECR
Comprensión verbal. Media (DE)	95,7 (12,9)	102,6 (9,4)	85,9 (19,1)
Razonamiento perceptivo. Media (DE)	103,5 (13,7)	107 (11,5)	91,3 (17,3)

DE: desviación media; ECR: ensayos clínicos randomizados.

Otro de los hallazgos en la población EHI moderada y grave fue el porcentaje más elevado de sintomatología TEA que la población control. El 7% (3/41) del grupo EHI moderada y grave presentaba clínica compatible con TEA frente a ningún paciente de la población control ($p=0,038$). Badawi et al⁽¹⁹⁵⁾ en un estudio prehipotermia observaron que los pacientes con EHI tenían 5,9 veces más probabilidades de ser diagnosticados de TEA que la población control. Sin embargo, este estudio recoge pacientes con diferentes causas de encefalopatía neonatal, no sólo encefalopatía por asfixia. Este hecho hace que no sea del todo comparable a nuestros datos y que la mayor incidencia de TEA observada pueda también deberse a la inclusión de diferentes patologías que debutan con encefalopatía en el periodo neonatal y que asocian con más frecuencia diagnóstico de TEA. Grossmann et al⁽¹⁴⁶⁾ en su estudio actual catalogaron al 4% (2/45) de los pacientes con EHI moderada de TEA.

El 16% (5/31) de los pacientes con EHI moderada y grave de esta serie precisaban apoyos escolares, siendo este porcentaje mayor que en los pacientes con asfixia sin EHI ($p=0,011$). Pudiendo estar justificado por la mayor proporción de niños con alteraciones a nivel atencional y del lenguaje observadas durante la exploración en comparación con los pacientes control. Estos problemas generan más necesidad de apoyos como logopedia y pedagogía terapéutica.

Esto también ha sido observado por Lee-Kelland et al⁽¹⁴⁴⁾ ya que una mayor proporción de niños del grupo EHI enfriados sin PCI recibían apoyos en clase en comparación con el grupo control (p=0,02). Ninguno de nuestros pacientes con EHI moderada y grave precisó educación especial, pero esto sí se ha observado en otras series de pacientes de estudios observacionales actuales⁽¹⁴⁶⁾.

Existen algunos factores que podrían estar presentes en los posibles motivos por los que la población EHI moderada y grave en nuestra población pese a presentar el mismo porcentaje de supervivientes sin secuelas que estudios actuales^(65, 109, 137-139, 151), tiene secuelas menos graves que en estas mismas series.

La población con EHI moderada y grave de nuestro estudio, en especial los pacientes con EHI grave cuya mortalidad neonatal alcanza el 60%, presenta tasas de mortalidad más elevadas que los estudios observacionales recientes^(65, 109, 137-139, 142, 145, 151). Por ello, cabe la posibilidad que en estas series, exista una mayor supervivencia de pacientes graves, pero los artículos no nos permiten extraer los datos suficientes para corroborarlo. En nuestro caso, el ofrecimiento de AET lo hacemos en presencia de un estado de coma con disfunción de tronco persistente, trazado de aEEG que no evoluciona a un trazado continuo/discontinuo antes de las 72 horas, y al menos una de los siguientes: enolasa en LCR con valores patológicos o ecografía/RMc con lesiones graves. Además, en el momento actual, intentamos no tomar ninguna decisión de AET sin la información de las cuatro condiciones (clínica, aEEG, Eco-RM, enolasa).

Charon et al⁽⁶⁵⁾ hacen una reflexión similar al observar que la mayoría de niños con pronóstico adverso de su estudio fallecen y sólo dos sobreviven. Intuyendo que la baja tasa de niños supervivientes con evolución adversa podría estar en relación con el reconocimiento de herramientas que se asocian a un mal pronóstico y entre las que se incluyen las pruebas de imagen y que ayudan a tomar decisiones de mantener o no con vida a estos pacientes.

Por otro lado, y aunque en un porcentaje no despreciable, no se realizó RMc, otro motivo de tener secuelas neurológicas más leves pudiera ser debido a que los pacientes de esta muestra presentan menos afectación radiológica. Sin embargo, se encontró que hasta el 65% del total de pacientes de nuestro estudio con EHI moderada y grave tenían lesiones en RM, de los cuales el 27% cumplía criterios de patrón grave, similar a lo referido en otros estudios observacionales^(65, 109, 139, 140) (Tabla 79).

Tabla 79. Porcentaje de pacientes con EHI moderada y grave enfriados y afectación de RM en diferentes estudios observacionales

	RM patológicas. n/N (%)	RM con patrón grave. n/N (%)
Garfinkle et al ⁽¹⁰⁹⁾	18/26 (69)	
Chalak et al ⁽¹³⁹⁾	32/67 (48)	15/67 (22)
Oliveira et al ⁽¹⁴⁰⁾	19/28 (68)	
Charon et al ⁽⁶⁵⁾ RM precoz	17/32 (53)	6/32 (19)
Charon et al ⁽⁶⁵⁾ RM tardía	21/35 (60)	10/35 (29)
Nuestra cohorte	26/40 (65)	11/40 (27)

RM: resonancia magnética.

Otra posible causa de que los pacientes de nuestra cohorte presentaran secuelas menos graves es que la distribución del número de pacientes con EHI moderada vs grave sea diferente entre las series. Sin embargo, comparamos nuestra cohorte con series con porcentajes similares de EHI moderada-grave a la nuestra, e incluso se seleccionaron otros estudios^(109, 138-140) que presentaron mayor porcentaje de EHI moderadas y pese a esto se encontraron pacientes con discapacidad más grave a la encontrada en el presente estudio. Por otro lado, debemos tener en cuenta que aunque los pacientes se clasifican en tres categorías de EHI (leve, moderada y grave), la variabilidad de la gravedad en cada categoría es amplia. De hecho, en la serie de pacientes con EHI tratados con HT de esta región publicada recientemente⁽¹⁹⁶⁾ se observó que los pacientes mostraban datos perinatales menos graves, aun siendo diagnosticados de la misma

gravedad de EHI. En cualquier caso, para conocer más exactamente el espectro de gravedad dentro de cada categoría de EHI y poder comparar las distintas series convendría utilizar escalas semicuantitativas como la de Thompson⁽¹⁶⁾ o García Alix⁽¹⁸⁾.

Una hipótesis que planteamos a favor de una mejor evolución de los pacientes en nuestra serie es haber aplicado un algoritmo sistemático universal en los hospitales participantes en el estudio que incluyó medidas uniformes en la sala de partos y durante el ingreso neonatal. En este sentido creemos especialmente que pudo ayudar la aplicación de medidas de hipotermia pasiva desde paritorio (en un 89% de los casos) y la monitorización estrecha de factores comórbidos potencialmente agravantes del daño hipóxico-isquémico⁽¹⁸⁷⁾. Entre estos factores se encuentran la hiper-/hipoxia, la hiper-/hipocarbica y las alteraciones de la glucosa^(121, 187, 197-199) junto con el uso rutinario de sedación⁽²⁰⁰⁾, la estricta monitorización y el inicio temprano de la HT⁽²⁰¹⁾ o el uso de la HT pasiva⁽²⁰²⁾. El 70% de nuestra serie alcanzó la temperatura diana antes de las 3 horas de vida, porcentaje superior al de otros estudios⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾, destacando la mediana de 1 hora de vida para los pacientes con EHI grave.

La principal limitación del grupo EHI moderada y grave es el tamaño muestral bajo, en especial, en los niños con EHI grave, los cuales tienen mayores tasas de mortalidad falleciendo hasta el 60% de estos no pudiendo, por lo tanto, obtener datos de su neurodesarrollo.

Una de las principales fortalezas de este estudio es la elevada tasa de seguimiento, ya que de los 215 pacientes incluidos en el estudio con asfixia perinatal al 89% (192/215) se les completó seguimiento; tasas más elevadas a las referidas en otros estudios actuales en las que la tasa de seguimiento oscila entre el 68% y el 81%^(137, 142, 144, 153). Además, a esta elevada tasa de seguimiento se le suma la evaluación estructurada por una única examinadora, lo que disminuyó sesgos durante la exploración.

Otro punto fuerte de nuestro estudio es la realización de una exploración neurológica minuciosa, abordando diferentes áreas del desarrollo y ampliar un periodo de seguimiento más allá de los 12-24 meses, edad a la que analizan la mayoría de los estudios a sus pacientes, tanto de los ECR^(15, 47, 48) como de los estudios observacionales actuales^(109, 137, 139, 142). Se eligió la edad de 36-42 meses como edad diana de exploración de nuestros pacientes con la finalidad de encontrar alteraciones en el neurodesarrollo que no son tan valorables a edades más tempranas.

A la edad de 36-42 meses las habilidades cognitivas y motoras ya se han desarrollado considerablemente y otras áreas como la del lenguaje se encuentran más evolucionadas por lo que los trastornos del lenguaje pueden ser más evidentes a estas edades. Además, son niños que colaboran mejor en la exploración, participando e interactuando mejor con los evaluadores, por lo que las puntuaciones suelen ser más objetivas. También, a esta edad otra área que puede explorarse son los trastornos emocionales y del comportamiento que puede ser difícil diagnosticarlos en niños más pequeños.

Con esto no queremos decir que no sean importantes las evaluaciones a edades más tempranas, pero a esta edad se consigue una exploración más completa y holística a nivel cognitivo, motor, socio-emocional y del lenguaje. Sin embargo, las exploraciones en edades más tempranas son fundamentales en niños con antecedentes de asfixia perinatal para poder detectar de forma precoz alteraciones en el desarrollo psicomotor y poder iniciar intervenciones lo antes posible para conseguir un mejor pronóstico.

Si bien, aunque se consiguió que de 166 niños explorados en la consulta el 90% (150/166) fueran a una edad mediana (RIC) de 39 meses (36,750; 41); el 10% restante (16/166) se hizo a una edad más tardía con una edad mediana (RIC) de 76 meses (67,750; 79,500), si bien hubiese sido deseable realizar las exploraciones a la misma edad a todos los pacientes para conseguir mayor homogeneidad en los resultados.

Los test de desarrollo seleccionados son los test globalmente más utilizados en investigación para estudios de seguimiento, lo que permite que los datos puedan luego reproducirse y compararse con otras poblaciones.

Así, el test de Bayley-III, como ya se ha indicado en la metodología se seleccionó por su rigurosa estandarización, buenas propiedades psicométricas y ser el test más extendido para su uso en investigación. Sin embargo, pese a que se utilizó este test para medir los cocientes de desarrollo cognitivo y motor, no se utilizó la escala del lenguaje. La escala del lenguaje en el test Bayley-III se divide en comunicación receptiva y expresiva. El área comunicativa está formada por ítems que evalúan las conductas preverbales, el desarrollo del vocabulario, el vocabulario relacionado con el desarrollo morfológico y la comprensión de marcadores morfológicos. También incluye ítems que miden la referencia social del niño y la comprensión verbal. Sin embargo, cuando se iniciaron las exploraciones de nuestra cohorte el test Bayley-III no se encontraba traducido al español, lo que supuso un inconveniente a la hora de administrar el área del lenguaje en población española.

Es por ello que se eligió el test PPVT-3 ya que es un test fácil de administrar. Además, aunque algunos test pueden verse afectados por diferencias culturales y lingüísticas, el PPVT-III es culturalmente neutro. Su fiabilidad y validez hace que se use tanto en investigación como en la práctica clínica para evaluar el desarrollo del lenguaje y las habilidades lingüísticas. Sin embargo, este test mide el lenguaje receptivo, lo que hizo que esta área se midiera por la evaluadora en la consulta rellenando unos ítems propios del lenguaje expresivo para cada edad y basados en las pruebas de cribado de neurodesarrollo, sin administrar ninguna escala cuantitativa específica. Por ello, en caso de haber existido el test Bayley-III traducido al español se hubiera elegido para poder cuantificar el área del lenguaje expresivo y poder comparar los resultados con el resto de estudios.

Por otro lado, se utilizó el test CBCL 1,5/5 para despistaje de problemas emocionales y de comportamiento. Este test se eligió por su alta fiabilidad y validez que permite su uso en la práctica clínica habitual, pero también en investigación. Otro de sus puntos fuertes es que está validado en diferentes poblaciones y entornos.

Sin embargo, somos conscientes de que hubiera sido deseable, como hacen otros estudios, pasar test de cribado específicos y dirigidos para patologías prevalentes en este grupo de pacientes como son los problemas de atención/función ejecutiva^(125, 143, 146, 185) y trastorno del espectro autista^(123, 142, 146, 185, 188). Sin embargo, se intentó agrupar las evaluaciones en los menos test posibles y así se eligió el CBCL 1,5/5 ya que engloba y detecta diferentes problemas emocionales y de comportamiento con el fin de evitar que la evaluación fuera todavía más densa para el paciente y para sus padres.

5.4. Hallazgos de resonancia magnética y neurodesarrollo

De los 14 pacientes que fallecieron en el estudio exclusivamente a 3 (21%) se les había realizado RM lo cual limitó las posibilidades de análisis de la RM. Además, el 7% (3/40) de las RM disponibles fueron en pacientes que fallecieron y por lo tanto tampoco se pudieron correlacionar con las evaluaciones del neurodesarrollo. Sin embargo, pese a estos datos, se observó la utilidad de la RM neonatal en la predicción de problemas del neurodesarrollo en nuestra población con EHI moderada y grave.

En cuanto a los resultados de la RM, clásicamente se ha estudiado la sensibilidad y la especificidad que presentaban las lesiones por RM a la hora de predecir el neurodesarrollo^(65, 109, 139). En la tabla 80 se recogen la sensibilidad y la especificidad según la gravedad de las lesiones encontradas por RM en diferentes estudios observacionales.

Tabla 80. Valores predictivos de lesiones en RM y evolución adversa/discapacidad

	Lesión en RM craneal	Se	VPP	Sp	VPN
Chalak et al ⁽¹³⁹⁾	Alguna lesión en RM (puntuación ≥ 1)	73%	84%	84%	74%
Garfinkle et al ⁽¹⁰⁹⁾	Alguna lesión en RM (puntuación ≥ 1)		28%		100%
Charon et al ⁽⁶⁵⁾	Puntuación de Barckovich ⁽²⁰³⁾ ≥ 2 en RM precoz	100%	83,3%	96,3%	100%
	Puntuación de Barckovich ⁽²⁰³⁾ ≥ 2 en RM tardía	100%	70%	89,3%	100%
Nuestra cohorte	Lesión grave en todas las estructuras (Rutherford ⁽⁵⁹⁾)	44%	50%	85,2%	82,1%
	Alguna lesión en cualquier estructura (Rutherford ⁽⁵⁹⁾)	66,7%	26,1%	37%	76,9%

RM: resonancia magnética; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VPN: valor predictivo negativo;

VPP: valor predictivo positivo.

La especificidad y el VPN de las lesiones graves en RM se mantienen en valores elevados a la hora de clasificar niños con evolución normal, siendo los valores cercanos a los referidos en otros estudios actuales^(65, 109, 139).

Sin embargo, el valor predictivo positivo y la sensibilidad de la RM en nuestros pacientes a la hora de clasificar niños enfermos es menor que la encontrada en la literatura actual^(65, 139).

Si incluimos dentro de la definición de evolución adversa el TMM como nueva alteración motora encontrada, el VPP de las lesiones graves por RM aumenta hasta el 75%, lo que indica que, aunque las lesiones graves siguen estando presentes en las RM de niños con antecedentes de EHI moderada y grave estas lesiones en nuestra población, no se correlacionan con discapacidad grave, habiendo sido reemplazadas por secuelas de carácter más leve.

Esto también ha sido observado por Charon et al⁽⁶⁵⁾, ya que en su estudio se encontraron dos pacientes con RM tardía patológica pero sin presentar evolución adversa. Uno de los pacientes presentó un neurodesarrollo normal. Sin embargo, el otro paciente presentaba retraso del lenguaje moderado con alteraciones del comportamiento y sintomatología TEA, correspondiendo a un déficit neurológico leve.

En nuestra población el 27% (11/40) de los pacientes tenían RM grave, de los cuales el 27% (3/11) fallecieron, 36% (4/11) presentaron evolución adversa. El resto de pacientes que no presentaron pronóstico desfavorable, el 18% (2/11) presentaron TMM y de los dos pacientes con RM grave que no mostraron evolución adversa, ni TMM; uno de ellos (9%) presentó alteración de la atención y otro (9%) retraso del lenguaje global con puntuación de CI verbal de 80. La población de Wu et al⁽⁹⁸⁾ también observó que el patrón de lesiones graves cerebrales en la RM se asoció fuertemente con la muerte o el deterioro del desarrollo neurológico.

En cuanto a las nuevas puntuaciones diseñadas por Thoresen et al⁽⁹⁷⁾, comprobaron en su estudio que las puntuaciones cognitivas y del lenguaje en Bayley-III disminuyen con el aumento de la PLT, este hecho no fue observado en nuestra cohorte; si bien es cierto, Thoresen et al⁽⁹⁷⁾ cuentan con una muestra de pacientes mucho más elevada. Thoresen et al⁽⁹⁷⁾ observaron que a mayor producto SBxGB menos CD motor global, similar a lo observado en nuestros pacientes.

En la tabla 81 se resume la predicción de las puntuaciones PLT y SBxGB según Thoresen et al⁽⁹⁷⁾ y según nuestra cohorte.

Tabla 81. Predicción de pronóstico desfavorable a través de las PLT y producto SBxGB

	Thoresen et al ⁽⁹⁷⁾					Nuestra cohorte				
	PC	Se	VPP	Sp	VPN	PC	Se	VPP	Sp	VPN
PLT	5	75%	72%	93%	94%	6	42%	83%	96%	78%
SBxGB	2	71%	83%	97%	93%	2	50	81,5%	54,5%	79%

PC: punto de corte; PLT: puntuación lesional total; SBxGB: producto lesión de sustancia blanca por lesión de ganglios de la base; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

A la hora de investigar valores predictivos del desarrollo neurológico utilizando pruebas complementarias como aEEG o RM, nuestro estudio muestra limitaciones en cuanto a la realización de la RMc ya que se realizaron a criterio de cada hospital especialmente en los casos con asfixia sin EHI o aquellos con EHI leve. Esto ha generado que estas variables no se hayan podido analizar en este grupo de pacientes ni se haya podido estudiar su valor pronóstico. Por otro lado el aEEG no se hizo de manera sistemática ya que en ese momento la mayoría de los hospitales no contaban con la presencia de aEEG en sus unidades.

Sería interesante para futuras investigaciones poder realizar de forma rutinaria estas pruebas, especialmente en pacientes con EHI leve para poder extraer conclusiones que no se han podido llevar a cabo en este trabajo.

Tras la finalización del estudio y la obtención de resultados surgen más preguntas que no han podido ser respondidas en el momento actual pero sería deseable darles respuestas en futuras investigaciones.

1. Todos los niños con asfixia con desarrollo o no de EHI presentaron mayor déficit de atención durante la exploración de forma significativa ($p < 0,05$) en comparación con los controles sin asfixia. Sin embargo, el test de CBCL 1,5-5 no mostró diferencias en el apartado de inatención ni en el de TDAH.

El CBCL, test utilizado en nuestro estudio, tiene menor sensibilidad para la detección de TDAH. Hubiera sido deseable utilizar test más dirigidos para el despistaje de patología atencional como son: el test de caras-R, el test d-2 de atención, el cuestionario TDAH DU PAUL para padres o la escala de Conners revisada (EDAH). Sin embargo, dado que el ámbito de aplicación de todas estas escalas es a partir de los 6 años no fue posible analizarlo en esta población ya que la mayoría de niños evaluados tenían en torno a 3 años.

2. Sería interesante intentar replicar este mismo estudio en niños más mayores utilizando test más específicos para poder obtener datos más fiables de este tipo de patologías y otras que pueden aparecer más adelante como son los trastornos específicos del aprendizaje que pueden afectar a la lectura (dislexia) escritura (disgrafía o disortografía) y al cálculo (discalculia).

Además al estudiar niños con edades más avanzadas podría correlacionarse las puntuaciones obtenidas en el test de Bayley de desarrollo infantil-III tanto con la escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria como con la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños y así poder confirmar o descartar hallazgos.

3. Hubiera sido deseable también la administración del test de cribado MCHAT para despistaje de TEA a toda la población de este estudio. Este test sólo se obtuvo en aquellos pacientes con clínica compatible durante la entrevista.

4. Hemos tenido resultados diferentes a la hora de analizar patología en el sueño de los pacientes. Como ya se ha comentado, el área del sueño se ha analizado mediante el test CBCL 1,5/5 pero además se pasaron 5 preguntas durante la entrevista clínica acerca de los problemas más frecuentes de sueño en la infancia. Este problema se hubiera resuelto pasando un test más específico de sueño, como pudiera ser el test de Bruni. Por lo que creemos necesario el uso de esta herramienta en pacientes con antecedentes de asfixia perinatal en próximas investigaciones para obtener respuestas más concluyentes acerca de la patología del sueño en esta población dado que hay investigaciones que sí recogen aumento de patología de sueño en pacientes con EHI moderada-grave⁽¹⁴²⁾.

5. Por último otro apartado que creemos importante estudiar en futuras investigaciones es el impacto emocional que esta patología genera en el ámbito familiar.

Hemos podido comprobar en la consulta tras escuchar los testimonios familiares la angustia y la ansiedad con la que las familias vivieron los momentos próximos al parto y el enfrentarse al pronóstico incierto de sus hijos.

Por ello, creemos importante el estudio del impacto emocional que la EHI genera en estas familias para que puedan ser atendidas de forma precoz por diferentes especialistas y ampliar estudios de investigación que continúen analizando diferentes parámetros clínicos, analíticos y/o diferentes estudios complementarios para así poder mejorar las herramientas pronósticas evitando generar incertidumbre sobre estas familias y conseguir a partir de estas herramientas generar programas diferenciales y eficientes de seguimiento neurológico.

Estudios de seguimiento como el presente son necesarios en nuestra sociedad para poder adaptar las necesidades de estos pacientes a la práctica clínica habitual. Así, dado el cambio de paradigma observado en este estudio con aumento de secuelas menos graves como son el trastorno motor mínimo y los problemas psiquiátricos, es deseable incluir el despistaje de estos trastornos en los protocolos actuales para poder detectar estos problemas emergentes de forma precoz.

Además, como ya se ha comentado, no es recomendable dar el alta precoz de los programas de seguimiento a pacientes con antecedentes de EHI que no han desarrollado patología motora grave en los primeros años de vida. Ya que los niños con patología motora leve tienen mayores dificultades cognitivas y de comportamiento; pero además, se ha observado que los pacientes que puede presentar una “normalidad clínica” en la época del lactante o preescolar pueden tener peores puntuaciones a nivel motor y cognitivo en la época escolar afectando esto a su aprendizaje⁽¹⁴⁴⁾. El hecho de realizar seguimiento que incluya la época escolar permitirá además abordar problemas como el TDAH o los problemas específicos de aprendizaje.

Además, para mejorar la práctica clínica habitual de estos pacientes es fundamental involucrar a las familias en el proceso de atención y fomentar la toma de decisiones compartida.

Son necesarios estudios poblacionales a nivel nacional en los que se realice un seguimiento de pacientes con asfixia perinatal para poder confirmar los resultados observados en esta población concreta y lograr extrapolarlos a la totalidad del país y poder así crear protocolos de seguimiento universales en pacientes con antecedentes de asfixia perinatal.

Estos protocolos deben ser a su vez incluidos y actualizados en las guías de práctica clínica generadas por el Sistema Nacional de Salud para así poder ofrecer de forma universal los recursos sanitarios y los apoyos educativos que requiere esta población.

Para que todo esto sea posible los programas de gestión deberían incluir:

1. Recopilación de datos clínicos de los pacientes con antecedentes de asfixia perinatal en una base de datos nacional y su análisis periódico.
2. Generar protocolos de atención estandarizados con los datos y análisis obtenidos.
3. Generar sistemas de alerta para mejorar la adherencia a los protocolos de atención.
4. Facilitar la comunicación entre los diferentes profesionales sanitarios y de estos con los profesionales de educación.
5. No considerar sólo aspectos médicos sino fomentar la inclusión del bienestar emocional y la calidad de vida del paciente y de su familia.
6. Fomentar la investigación y utilizar los hallazgos encontrados para actualizar de forma periódica estos programas de gestión.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con asfixia sin encefalopatía presentan un neurodesarrollo a los tres años comparable a la población de referencia.
2. Los pacientes con encefalopatía leve muestran un neurodesarrollo similar a la población con asfixia sin encefalopatía y a la población control, aunque las puntuaciones medias en el área cognitiva y área motora gruesa fueron significativamente más bajas que el grupo control.
3. El 43% de los pacientes con encefalopatía moderada y grave presentan un pronóstico desfavorable (muerte o evolución adversa) y el 24% una evolución adversa (alteraciones visuales o auditivas, epilepsia y/o afectación motora y/o alteración cognitiva), porcentaje significativamente más elevado que el hallado en el resto de grupos. El grupo con encefalopatía moderada y grave precisa mayor necesidad de apoyos y terapias específicas que el grupo control.
4. El grupo de pacientes con encefalopatía moderada y grave presentan puntuaciones cognitivas significativamente más bajas que el grupo control, puntuaciones motoras significativamente más bajas que el grupo control y que el grupo con asfixia sin encefalopatía y puntuaciones del lenguaje significativamente más bajas que la totalidad de grupos.
5. El 21% de los pacientes con encefalopatía moderada y grave presentaron trastorno motor consistente en parálisis cerebral el 7% y trastorno motor mínimo el 14%. Ninguna de estas alteraciones motoras fue observada en el resto de grupos.
6. El grupo de encefalopatía moderada y grave presenta más alteraciones emocionales. El 34% de los pacientes con encefalopatía moderada y grave presenta ansiedad, dato significativamente mayor al encontrado en el resto de grupos donde el porcentaje oscila entre el 7-12%. Además, hasta el 29% de la población con encefalopatía moderada y grave presentó datos de depresión,

porcentaje significativamente más elevado al 5-8% encontrado en la población con asfixia sin encefalopatía y el grupo control.

7. Se han detectado mayores alteraciones en el área social de manera significativa en el grupo con encefalopatía moderada y grave. Así, el 7% de los niños con encefalopatía moderada y grave presentó sintomatología autista durante la consulta frente a ninguno de los niños del grupo con asfixia sin encefalopatía ni del grupo control. Además, el 10% de los pacientes con encefalopatía moderada y grave presentaron datos de introversión en el test CBCL, porcentaje estadísticamente mayor al observado en el grupo control.

8. Nuestro estudio confirma la utilidad de la resonancia magnética neonatal en la predicción de problemas del neurodesarrollo en nuestra población con encefalopatía moderada y grave.

9. Los pacientes con encefalopatía moderada y grave de nuestro estudio presentan el mismo porcentaje de supervivientes sin secuelas que los estudios observacionales actuales. Sin embargo, se ha detectado en nuestra población una disminución de secuelas graves y un aumento en el diagnóstico de secuelas menores.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Alix Pérez A. [Non-reassuring fetal status, perinatal asphyxia and neonatal encephalopathy]. *An Pediatr (Barc)*. 63. Spain 2005. p. 1-4.
2. González de Dios J. [Definition of perinatal asphyxia in medical literature: the need of a consensus]. *Rev Neurol*. 2002;35(7):628-34.
3. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):50-72.
4. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):628-36.
5. Rufo-Campos M, Palencia-Luaces R. [Hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn infant. Recent advances, markers of hypoxia and therapeutic options]. *Rev Neurol*. 2000;31(7):617-23.
6. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):896-901.
7. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(2):156-66.
8. Dammann O, Ferriero D, Gressens P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatr Res*. 70. United States 2011. p. 1-2.
9. Molloy EJ, Branagan A, Hurley T, Quirke F, Devane D, Taneri PE, et al. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: moving from controversy to consensus definitions and subclassification. *Pediatr Res*. United States 2023.
10. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.

11. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F257-61.
12. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet.* 2003;361(9359):736-42.
13. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *Neurologia (Engl Ed).* 2022.
14. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705.
15. 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.
16. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86(7):757-61.
17. Perez JM, Golombek SG, Sola A. Clinical hypoxic-ischemic encephalopathy score of the Iberoamerican Society of Neonatology (Siben): A new proposal for diagnosis and management. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63(1):64-9.
18. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995;127(5):786-93.
19. Zupan J. Perinatal mortality in developing countries. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2047-8.
20. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet.* 2005;365(9462):891-900.

21. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
22. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
23. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
24. García-Alix A, Martínez-Biarge M, Diez J, Gayá F, Quero J. [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(4):319-26.
25. Becher JC, Stenson BJ, Lyon AJ. Is intrapartum asphyxia preventable? *Bjog*. 2007;114(11):1442-4.
26. Palsdottir K, Dagbjartsson A, Thorkelsson T, Hardardottir H. [Birth asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy, incidence and obstetric risk factors]. *Laeknabladid*. 2007;93(9):595-601.
27. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, et al. [Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(1):12-23.
28. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S. [Follow-up of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(1):52.e1-14.
29. Newton CR. Global Burden of Pediatric Neurological Disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2018;27:10-5.
30. Calvert JW, Zhang JH. Pathophysiology of an hypoxic-ischemic insult during the perinatal period. *Neurol Res*. 2005;27(3):246-60.

31. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000;5(1):3-16.
32. Nuñez A, Benavente I, Blanco D, Boix H, Cabañas F, Chaffanel M, et al. [Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018;88(4):228.e1-.e9.
33. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx.* 2006;3(2):154-69.
34. Papazian O. [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy]. *Medicina (B Aires).* 2018;78 Suppl 2:36-41.
35. Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin Perinatol.* 1993;20(2):305-25.
36. Rodríguez MJ, Ursu G, Bernal F, Cusí V, Mahy N. Perinatal human hypoxia-ischemia vulnerability correlates with brain calcification. *Neurobiol Dis.* 2001;8(1):59-68.
37. Mobley LW, 3rd, Agrawal SK. Role of calcineurin in calcium-mediated hypoxic injury to white matter. *Spine J.* 2003;3(1):11-8.
38. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci.* 1995;18(2):58-60.
39. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron.* 1995;15(4):961-73.
40. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):161-75.
41. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(6 Suppl 1):S78-83.
42. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. [Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application]. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(5):341.e1-20.

43. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. 1998;102(5):1098-106.
44. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, Herbert L, et al. "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res*. 2007;1154:173-80.
45. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):Cd003311.
46. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 1997;99(2):248-56.
47. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. 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.
48. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1349-58.
49. 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;366(22):2085-92.
50. 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.
51. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(1):57-67.

52. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, Participants nnnT. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771-8.
53. García-Alix A. [Moderate cerebral hypothermia in hypoxic-ischaemic encephalopathy: A new challenge in neonatal care]. *An Pediatr (Barc)*. 71. Spain2009. p. 281-3.
54. Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix A. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(3):251-7.
55. Ramos G, Brotschi B, Latal B, Bernet V, Wagner B, Hagmann C. Therapeutic hypothermia in term infants after perinatal encephalopathy: the last 5 years in Switzerland. *Early Hum Dev*. 2013;89(3):159-64.
56. El-Dib M, Inder TE, Chalak LF, Massaro AN, Thoresen M, Gunn AJ. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6 h after birth? *Pediatr Res*. 2019;85(4):442-8.
57. Arnáez J, Vega C, García-Alix A, Gutiérrez EP, Caserío S, Jiménez MP, et al. [Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP)]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(3):172-82.
58. Rutherford M, Ward P, Allsop J, Malamateniou C, Counsell S. Magnetic resonance imaging in neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2005;81(1):13-25.
59. 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.
60. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*. 2008;121(5):906-14.

61. 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.
62. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2005;146(4):453-60.
63. Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SE, Mukherjee P, et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(3):533-47.
64. Goswami I, Guillot M, Tam EWY. Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Semin Neurol.* 2020;40(3):322-34.
65. Charon V, Proisy M, Bretaudeau G, Bruneau B, Pladys P, Beuchée A, et al. Early MRI in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia: Prognostic role at 2-year follow-up. *Eur J Radiol.* 2016;85(8):1366-74.
66. Agut T, León M, Rebollo M, Muchart J, Arca G, Garcia-Alix A. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr.* 2014;14:177.
67. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(6):F398-404.
68. Inder TE, Hunt RW, Morley CJ, Coleman L, Stewart M, Doyle LW, et al. Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2004;145(6):835-7.
69. Benninger KL, Inder TE, Goodman AM, Cotten CM, Nordli DR, Shah TA, et al. Perspectives from the Society for Pediatric Research. Neonatal encephalopathy clinical trials: developing the future. *Pediatr Res.* 2021;89(1):74-84.

70. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol*. 1985;27(4):473-84.
71. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr*. 1981;98(1):112-7.
72. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2012;160(4):567-72.e3.
73. Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, Arnáez J, Blanco D, García-Alix A. Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165744.
74. Walsh BH, Murray DM, Boylan GB. The use of conventional EEG for the assessment of hypoxic ischaemic encephalopathy in the newborn: a review. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(7):1284-94.
75. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2017;37(6):684-9.
76. 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.
77. 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.
78. Awal MA, Lai MM, Azemi G, Boashash B, Colditz PB. EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: A structured review. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):285-96.

79. Weeke LC, Boylan GB, Pressler RM, Hallberg B, Blennow M, Toet MC, et al. Role of EEG background activity, seizure burden and MRI in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):855-64.
80. Fitzgerald MP, Massey SL, Fung FW, Kessler SK, Abend NS. High electroencephalographic seizure exposure is associated with unfavorable outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seizure*. 2018;61:221-6.
81. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barkovich AJ, et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(1):93-9.
82. Glass HC, Numis AL, Comstock BA, Gonzalez FF, Mietzsch U, Bonifacio SL, et al. Association of EEG Background and Neurodevelopmental Outcome in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *Neurology*. 2023.
83. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006;117(2):333-9.
84. Zaramella P, Saraceni E, Freato F, Falcon E, Suppiej A, Milan A, et al. Can tissue oxygenation index (TOI) and cotside neurophysiological variables predict outcome in depressed/asphyxiated newborn infants? *Early Hum Dev*. 2007;83(8):483-9.
85. Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, Edwards AD, Townsend JP, Stewart AL, et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(2):F110-5.
86. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 1(0 1):287-93.

87. Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res.* 2013;74(2):180-5.
88. Jain SV, Pagano L, Gillam-Krakauer M, Slaughter JC, Pruthi S, Engelhardt B. Cerebral regional oxygen saturation trends in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2017;113:55-61.
89. Peng S, Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. Does near-infrared spectroscopy identify asphyxiated newborns at risk of developing brain injury during hypothermia treatment? *Am J Perinatol.* 2015;32(6):555-64.
90. Shellhaas RA, Thelen BJ, Bapuraj JR, Burns JW, Swenson AW, Christensen MK, et al. Limited short-term prognostic utility of cerebral NIRS during neonatal therapeutic hypothermia. *Neurology.* 2013;81(3):249-55.
91. Goeral K, Urlsberger B, Giordano V, Kasprian G, Wagner M, Schmidt L, et al. Prediction of Outcome in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy II: Role of Amplitude-Integrated Electroencephalography and Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-Infrared Spectroscopy. *Neonatology.* 2017;112(3):193-202.
92. Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, Vijlbrief DC, Weeke LC, Roehr CC, et al. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):59-66.
93. Rath C, Rao S, Suryawanshi P, Desai S, Chetan C, Patil K, et al. Does abnormal Doppler on cranial ultrasound predict disability in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(10):1202-13.
94. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, 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.

95. 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.
96. 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.
97. Thoresen M, Jary S, Walløe L, Karlsson M, Martinez-Biarge M, Chakkarapani E, et al. MRI combined with early clinical variables are excellent outcome predictors for newborn infants undergoing therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100885.
98. Wu YW, Monsell SE, Glass HC, Wisnowski JL, Mathur AM, McKinstry RC, et al. How well does neonatal neuroimaging correlate with neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *Pediatr Res*. 2023;94(3):1018-25.
99. Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P, et al. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):35-45.
100. Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, Ward P, Allsop J, Counsell S, et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol*. 2006;36(7):582-92.
101. Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness A, Allsop J, Biarge MM, Counsell S. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):351-60.
102. Li AM, Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, Lupton BA, Hill A, et al. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2009;65(1):85-9.

103. 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.
104. Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, Luptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2014;164(3):468-74.e1.
105. León-Lozano MZ, Arnaez J, Valls A, Arca G, Agut T, Alarcón A, et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234082.
106. Polackova R, Salounova D, Kantor L. Lactate as an early predictor of psychomotor development in neonates with asphyxia receiving therapeutic hypothermia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018;162(2):144-8.
107. Chiang MC, Lien R, Chu SM, Yang PH, Lin JJ, Hsu JF, et al. Serum Lactate, Brain Magnetic Resonance Imaging and Outcome of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(1):35-40.
108. Nevalainen P, Lauronen L, Metsäranta M, Lönnqvist T, Ahtola E, Vanhatalo S. Neonatal somatosensory evoked potentials persist during hypothermia. *Acta Paediatr.* 2017;106(6):912-7.
109. Garfinkle J, Sant'Anna GM, Rosenblatt B, Majnemer A, Wintermark P, Shevell MI. Somatosensory evoked potentials in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(4):423-8.
110. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics.* 2013;131(1):88-98.

111. Cainelli E, Trevisanuto D, Cavallin F, Manara R, Suppiej A. Evoked potentials predict psychomotor development in neonates with normal MRI after hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(6):1300-6.
112. Amiel-Tison C. Cerebral damage in full-term new-born. Aetiological factors, neonatal status and long-term follow-up. *Biol Neonat.* 1969;14(3):234-50.
113. Nelson KB, Ellenberg JH. Children who "outgrew" cerebral palsy. *Pediatrics.* 1982;69(5):529-36.
114. Bergamasco B, Benna P, Ferrero P, Gavinelli R. Neonatal hypoxia and epileptic risk: a clinical prospective study. *Epilepsia.* 1984;25(2):131-6.
115. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1986;28(5):671-82.
116. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Lawrence S, Aloysius A, Rutherford MA, et al. Feeding and communication impairments in infants with central grey matter lesions following perinatal hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(6):688-96.
117. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(5):293-8.
118. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):398-407.
119. Jiang ZD, Wang J, Brosi DM, Shao XM, Wilkinson AR. One-third of term babies after perinatal hypoxia-ischaemia have transient hearing impairment: dynamic change in hearing threshold during the neonatal period. *Acta Paediatr.* 2004;93(1):82-7.
120. Adhikari S, Rao KS. Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II. *Brain Dev.* 2017;39(2):107-11.

121. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2011;11:10.
122. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr.* 1989;114(5):753-60.
123. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *J Pediatr Psychol.* 2010;35(3):286-95.
124. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(5):F380-7.
125. Hayes BC, Doherty E, Grehan A, Madigan C, McGarvey C, Mulvany S, et al. Neurodevelopmental outcome in survivors of hypoxic ischemic encephalopathy without cerebral palsy. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):19-32.
126. Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV, Kramer JH, Miller SP, Barkovich AJ, et al. Neonatal watershed brain injury on magnetic resonance imaging correlates with verbal IQ at 4 years. *Pediatrics.* 2009;123(3):1025-30.
127. 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.
128. Perez A, Ritter S, Brotschi B, Werner H, Cafilisch J, Martin E, et al. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2013;163(2):454-9.
129. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):377-85.

130. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32(1):11-7.
131. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003;69(1):45-50.
132. 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.
133. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006;26(3):180-4.
134. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. 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, 72.e1-3.
135. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(2):140-9.
136. Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2015;135(3):e624-34.
137. Jary S, Smit E, Liu X, Cowan FM, Thoresen M. Less severe cerebral palsy outcomes in infants treated with therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr*. 2015;104(12):1241-7.
138. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *J Pediatr*. 2017;187:34-42.

139. Chalak LF, DuPont TL, Sánchez PJ, Lucke A, Heyne RJ, Morriss MC, et al. Neurodevelopmental outcomes after hypothermia therapy in the era of Bayley-III. *J Perinatol*. 2014;34(8):629-33.
140. Oliveira Pereira C, Dias A, Nunes Vicente I, Pinto JT, Marques C, Dinis A, et al. [Prognostic value of near-infrared spectroscopy in hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(3):136-43.
141. Jary S, Lee-Kelland R, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. Motor performance and cognitive correlates in children cooled for neonatal encephalopathy without cerebral palsy at school age. *Acta Paediatr*. 2019;108(10):1773-80.
142. Edmonds CJ, Helps SK, Hart D, Zatorska A, Gupta N, Cianfaglione R, et al. Minor neurological signs and behavioural function at age 2 years in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). *Eur J Paediatr Neurol*. 2020.
143. Erdi-Krausz G, Rocha R, Brown A, Myneni A, Lennartsson F, Romsauerova A, et al. Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: Motor impairment beyond cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;35:74-81.
144. Lee-Kelland R, Jary S, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(1):8-13.
145. Álvarez-García M, Cuellar-Flores I, Sierra-García P, Martínez-Orgado J. Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *PLoS One*. 2022;17(1):e0263055.
146. Robertsson Grossmann K, Eriksson Westblad M, Blennow M, Lindström K. Outcome at early school age and adolescence after hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy: an observational, population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(3):295-301.

147. Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, Fernández-Marín CE, Narbona-López E, Uberos-Fernández J, et al. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(7):647-55.
148. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A. [Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(5):286-96.
149. Vega-Del-Val C, Arnaez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Castañón L, Benito M, et al. Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97(1):30-9.
150. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ*. 2015;93(1):19-28.
151. Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(11):1902-11.
152. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev*. 2018;120:80-7.
153. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr*. 2020;174(1):48-55.
154. Arnaez J, Vega-Del-Val C, Hortigüela M, Benavente-Fernández I, Martínez-Biarge M, Ochoa Sangrador C, et al. Usefulness of video recordings for validating neonatal encephalopathy exams: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(5):522-8.
155. Europe SoCPi. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(12):816-24.

156. Palisano RJ, Avery L, Gorter JW, Galuppi B, McCoy SW. Stability of the Gross Motor Function Classification System, Manual Ability Classification System, and Communication Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(10):1026-32.
157. J S. Ages & Stages Questionnaires (ASQ-3): A Parent-Completed Child-Monitoring System. In: D B, editor. 3 edition ed. Stanford: Paul Brookes Publishing Company; 2009.
158. N B. Bayley scales of Infant and Toddler Development. San Antonio: Psychological Corporation; 2006.
159. Schulz J, Henderson SE, Sugden DA, Barnett AL. Structural validity of the Movement ABC-2 test: factor structure comparisons across three age groups. *Res Dev Disabil*. 2011;32(4):1361-9.
160. D W. WPPSI-III Technical and Interpretive Manual. San Antonio: TX: The Psychological Corporation; 2002.
161. D W. Wechsler Intelligence Scale for Children. San Antonio: TX: The Psychological Corporation; 2003.
162. LM DLD. Peabody Picture Vocabulary Test. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1997.
163. Pueyo V, García-Ormaechea I, González I, Ferrer C, de la Mata G, Duplá M, et al. Development of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. *Early Hum Dev*. 2014;90(4):165-8.
164. Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev*. 2000;21(8):265-71.
165. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2007;119(5):912-21.
166. Mendler MR, Mendler I, Hassan MA, Mayer B, Bode H, Hummler HD. Predictive Value of Thompson-Score for Long-Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with

Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment. *Neonatology*. 2018;114(4):341-7.

167. Aoki H, Shibasaki J, Tsuda K, Yamamoto K, Takeuchi A, Sugiyama Y, et al. Predictive value of the Thompson score for short-term adverse outcomes in neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2023;93(4):1057-63.

168. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):67-74.

169. Campos-Castelló J. [Neurological maturation retardation]. *Rev Neurol*. 2013;57 Suppl 1:S211-9.

170. Handley-Derry M, Low JA, Burke SO, Waurick M, Killen H, Derrick EJ. Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4- to 8-year-old children. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(8):508-14.

171. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet*. 2009;373(9675):1615-22.

172. Odd DE, Whitelaw A, Gunnell D, Lewis G. The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2011;96(1):30-7.

173. Ehrenstein V, Pedersen L, Grijota M, Nielsen GL, Rothman KJ, Sørensen HT. Association of Apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence study of Danish conscripts. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:14.

174. Ladelund AK, Bruun FJ, Slavensky JA, Ladelund S, Kesmodel US. Association of Apgar score at 5 minutes with academic performance and intelligence in youth: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(3):303-12.

175. Odd DE, Rasmussen F, Gunnell D, Lewis G, Whitelaw A. A cohort study of low Apgar scores and cognitive outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F115-20.

176. Lupton A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008;122(3):491-9.
177. Pappas A, Milano G, Chalak LF. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Changing Outcomes Across the Spectrum. *Clin Perinatol*. 2023;50(1):31-52.
178. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(2):225-8.
179. Shipley L, Gale C, Sharkey D. Trends in the incidence and management of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the therapeutic hypothermia era: a national population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(5):529-34.
180. Chalak L. New Horizons in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Standardized Algorithm to Move past Conundrum of Care. *Clin Perinatol*. 2022;49(1):279-94.
181. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2001;107(3):480-4.
182. Rao R, Trivedi S, Distler A, Liao S, Vesoulis Z, Smyser C, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol*. 2019;36(13):1337-43.
183. Chalak L, Latremouille S, Mir I, Sánchez PJ, Sant'Anna G. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early Hum Dev*. 2018;120:88-94.
184. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, et al. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res*. 2018;84(6):861-8.

185. Reiss J, Sinha M, Gold J, Bykowski J, Lawrence SM. Outcomes of Infants with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Who Did Not Receive Therapeutic Hypothermia. *Biomed Hub*. 2019;4(3):1-9.
186. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early EEG Grade and Outcome at 5 Years After Mild Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 2016;138(4).
187. Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, Lubián-López S. [Care of the newborn with perinatal asphyxia candidate for therapeutic hypothermia during the first six hours of life in Spain]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(4):211-21.
188. Akula VP, Sriram A, Xu S, Walsh E, Van Meurs K, Cranshaw M, et al. Adverse short- and long-term outcomes among infants with mild neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2023;94(3):1003-10.
189. Hartman CA, Luteijn E, Serra M, Minderaa R. Refinement of the Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ): an instrument that describes the diverse problems seen in milder forms of PDD. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):325-42.
190. 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.
191. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771-8.
192. Magiati I, Goh DA, Lim SJ, Gan DZ, Leong JC, Allison C, et al. The psychometric properties of the Quantitative-Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT) as a measure of autistic traits in a community sample of Singaporean infants and toddlers. *Mol Autism*. 2015;6:40.
193. Birmaher B, Brent D, Bernet W, Bukstein O, Walter H, Benson RS, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1503-26.

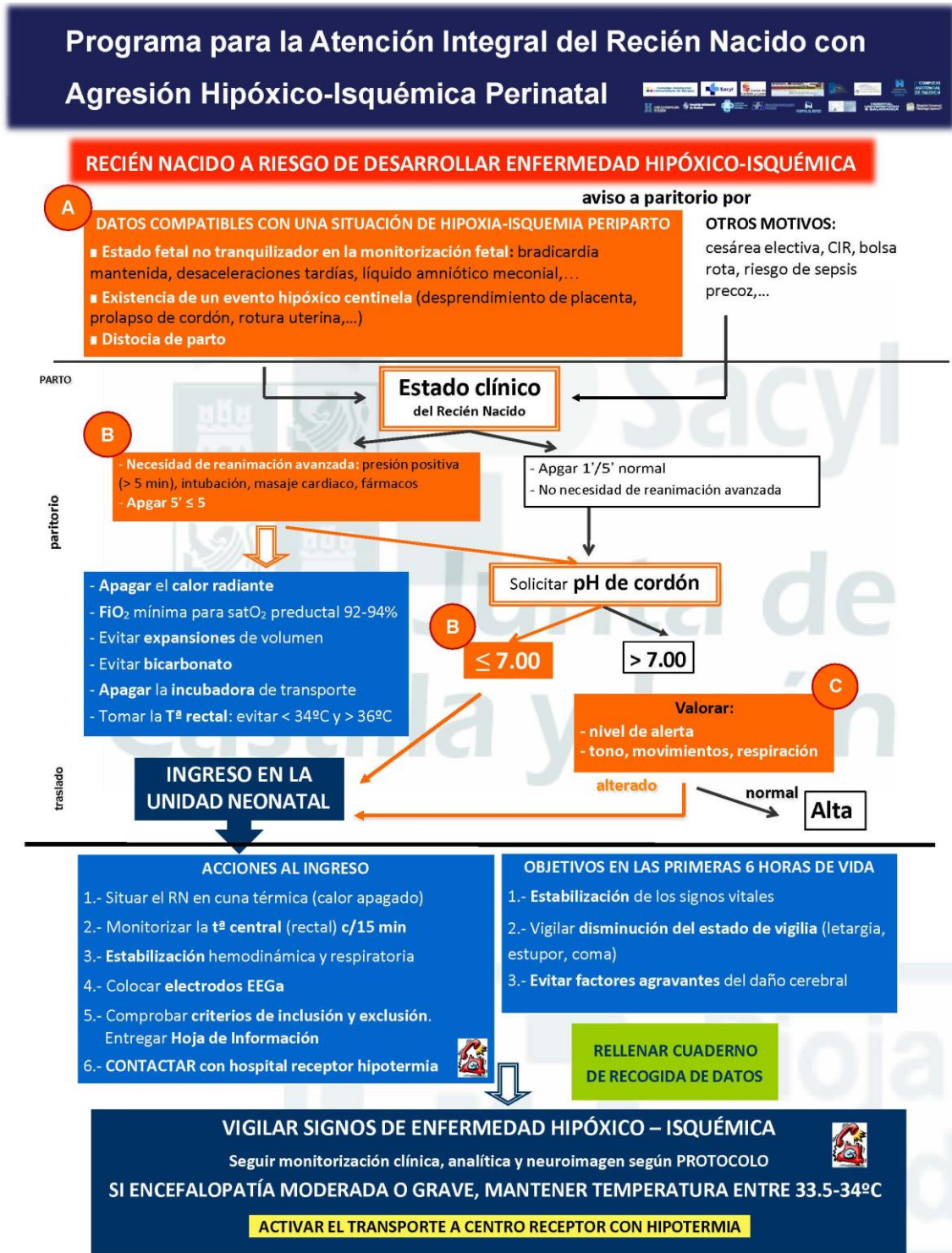
194. De-Andrés-Beltrán B, Rodríguez-Fernández Á L, Güeita-Rodríguez J, Lambeck J. Evaluation of the psychometric properties of the Spanish version of the Denver Developmental Screening Test II. *Eur J Pediatr.* 2015;174(3):325-9.
195. Badawi N, Dixon G, Felix JF, Keogh JM, Petterson B, Stanley FJ, et al. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(2):85-9.
196. Vega-Del-Val C, Arnaez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Benito M, Castañón L, et al. Temporal Trends in the Severity and Mortality of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Hypothermia. *Neonatology.* 2021;118(6):685-92.
197. Basu SK, Kaiser JR, Guffey D, Minard CG, Guillet R, Gunn AJ. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F149-55.
198. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011;158(5):752-8.e1.
199. 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.
200. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, Deming DD, Pearce WJ, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res.* 2005;57(6):873-8.
201. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology.* 2013;104(3):228-33.

202. Fuentes-Ruiz JA, Lagares-Franco C, Rodríguez-Molina Ó, Cordero-Cañas E, Benavente-Fernández I. [Assessment of therapeutic passive hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy that need interhospital transport]. *Rev Neurol*. 2015;60(7):303-8.
203. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(1):143-9.

8. ANEXO

8. ANEXO

8.1. Algoritmo terapéutico en las primeras 6 horas de vida en el recién nacido con asfixia perinatal (PROGRAMA ARAHIP)



Neurológica. Encefalopatía	<p>1.- Clínica (<i>apartado B.4. I</i>). ■ Exploración neurológica, clasificación del grado de encefalopatía (escala) y filmación según cronograma. ■ Evitar hipertermia: mantener la tª en 34.5-36°C hasta la decisión iniciar o no hipotermia. Evitar oscilaciones. ■ Tratar las convulsiones. Las opciones más universales son: - 1ª línea: fenobarbital. Carga: 20 mg/kg/dosis; si no cede en 10min: bolo de 10mg/k (total máx 30 mg/kg). - 2ª línea. Midazolam. Carga: 0.05 mgr/kg/ en 10 min. Mantenimiento: 1 mcg/kg/min. (máx: 3 mcg/kg/min)</p> <p>2.- EEGa (<i>apartado B.4. II</i>). Desde el ingreso ■ Identificar el trazado y las crisis. Si éstas están presentes, seguir las indicaciones señaladas. ■ Se mantendrá la monitorización durante las 6 h de vida o durante más tiempo hasta que el trazado sea normal.</p> <p>3.- Imagen (<i>apartado B.4. IV</i>). Eco cerebral en las primeras 24 horas de vida (si es posible en las primeras seis).</p> <p>4.- INVOS: si está disponible, se monitorizará en aquellos con clínica neurológica (EHI leve, moderada, grave).</p>																				
¡¡Si la clínica muestra encefalopatía moderada o grave, se iniciará el tratamiento con hipotermia!!. El EEGa no es un criterio de inclusión, pero si hay discordancia con la clínica, se deben investigar los motivos.																					
Respiratorio. Ventilación y oxigenación	<p>1.- Gasometrías según cronograma (introducir en el autoanalyzer la temperatura central del paciente). 2.- FiO₂ para sat 92-94% preductal. Vigilar la hipertensión pulmonar. 3.- Vigilar el patrón respiratorio (hipeventilación neurógena central, respiración paradójica, gasping...) 4.- Si precisa intubación, evitar hipocarbía (40-50 mmHg) utilizando modalidades parcialmente asistidas (SIMV + VG) con frecuencias respiratorias bajas, y aumentando el espacio muerto (cámara espaciadora), si fuera necesario</p>																				
Cardiovascular	<p>1.- Constantes vitales con TA c/hora. Monitorizar FC, TA y EKG. 2.- Evitar expansiones de volumen, especialmente de forma brusca. Individualizar si hay disfunción miocárdica y acidosis persistente / hemorragia extracranial 3.- La bradicardia sinusal es frecuente. Se debe monitorizar EKG para detectar signos de isquemia miocárdica 4.- Si hay signos de disfunción miocárdica, realizar ecocordio y valorar la utilización de fármacos inotrópicos (dobuta > dopa > adrenalina). Garantizar la perfusión cerebral y evitar aumentar la postcarga.</p>																				
Renal	<p>1.- Control de la diuresis (pesar pañales). Es recomendable el sondaje vesical si hay encefalopatía. 2.- Sistemático de orina. Detectar daño renal: proteinuria, pérdida de iones, densidad baja ... 3.- Poner dosis única de aminoglucósido hasta comprobar que la diuresis es adecuada</p>																				
Gastrointestinal	<p>1.- Si el pH gástrico es < 4 o hay restos sanguinolentos, utilizar ranitidina. 2.- Dejar a dieta al menos 6-8h, dependiendo de la clínica y de la corrección progresiva de la acidosis.</p>																				
Hepático	<p>1.- Monitorizar las transaminasas, el T protrombina, T cefalina, fibrinógeno, albúmina, bilirrubina y amonio séricos 2.- Si hay afectación hepática, ajustar dosis de fármacos con metabolización hepática: ranitidina 0.5 mg/k c/12h...</p>																				
Hematológica	<p>1.- Detectar signos de sangrado (gástrico, orina, lugares de punción...). Analítica: plaquetas y coagulación 2.- Si < 50.000 plaq: transfundir plaquetas 3.- Si coagulopatía (TP < 40%, INR > 2, Tcefalina > 50 s, fibrinógeno < 100): vit K 1mg iv y PFC 10-15ml/k</p> <p style="text-align: center;"><i>Diferencial entre las causas de coagulopatía asociada a la EHI García-Alix A</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Plaquetas</th> <th>T protrombina</th> <th>Tcefalina</th> <th>Dímero D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CID</td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td style="text-align: center;">↑</td> </tr> <tr> <td>Daño endotelial</td> <td style="text-align: center;">Normal</td> <td style="text-align: center;">Normal</td> <td style="text-align: center;">Normal</td> <td style="text-align: center;">Normal</td> </tr> <tr> <td>Daño hepático</td> <td style="text-align: center;">Normal</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td style="text-align: center;">Normal</td> </tr> </tbody> </table>		Plaquetas	T protrombina	Tcefalina	Dímero D	CID	↓	↑	↑	↑	Daño endotelial	Normal	Normal	Normal	Normal	Daño hepático	Normal	↑	↑	Normal
	Plaquetas	T protrombina	Tcefalina	Dímero D																	
CID	↓	↑	↑	↑																	
Daño endotelial	Normal	Normal	Normal	Normal																	
Daño hepático	Normal	↑	↑	Normal																	
Homeostasis hidroelectrolítica	<p>1.- Solicitar glucemia según cronograma. Si glu < 70 mg/dl, iniciar aportes de glucosa en suero. Si < 50, poner inicialmente un bolo de suero glucosado 10% de 2ml/k, diluido al medio, en perfusión lenta 5-10 min. 2.- Sueroterapia con aportes restringidos a 40-50 ml/k. Utilizar la vía central si son necesarios glucosados más concentrados (al 12, 15 y al 20%). 3.- Si Ca tot < 8 mg/dl / iónico < 1 mmol/L: aumentar Ca en el suero. Evitar bolos. 4.- Según los niveles de Mg, ver tabla 5.- Evitar el bicarbonato por alcalemia paradójica con acidosis tisular. Permitir corrección progresiva.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Niveles séricos</th> <th>Tratamiento</th> <th>Solución al 15% (1 mL/150 mg). IV o IM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,2 - 1,6 mg/dL</td> <td>25 - 50 mg/Kg</td> <td rowspan="2">IV: 0,4 cc/kg/dosis (50 mg/kg/dosis) al ½ con agua destilada IV lento (2-3 min) IM: si el volumen supera los 0,6 cc repartir la dosis en los dos muslos</td> </tr> <tr> <td>< 1,2 mg/dL</td> <td>50-100 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	Niveles séricos	Tratamiento	Solución al 15% (1 mL/150 mg). IV o IM	1,2 - 1,6 mg/dL	25 - 50 mg/Kg	IV: 0,4 cc/kg/dosis (50 mg/kg/dosis) al ½ con agua destilada IV lento (2-3 min) IM: si el volumen supera los 0,6 cc repartir la dosis en los dos muslos	< 1,2 mg/dL	50-100 mg/kg												
Niveles séricos	Tratamiento	Solución al 15% (1 mL/150 mg). IV o IM																			
1,2 - 1,6 mg/dL	25 - 50 mg/Kg	IV: 0,4 cc/kg/dosis (50 mg/kg/dosis) al ½ con agua destilada IV lento (2-3 min) IM: si el volumen supera los 0,6 cc repartir la dosis en los dos muslos																			
< 1,2 mg/dL	50-100 mg/kg																				
Sedoanalgesia	<p>1.- Se deben evitar fármacos sedantes (fentanest, midazolam, fenobarbital) hasta la decisión de iniciar hipotermia. 2.- Una vez clasificada la EHI como moderada-grave e iniciado el enfriamiento, evitar estrés (ceño fruncido, puños cerrados fuertemente, irritabilidad, FC > 120 lpm...). Utilizar fentanilo o morfina a la ½ de dosis habitual.</p>																				



PARAHIP

Monitorización y Vigilancia ENCEFALOPATÍA Y AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA

	Primera hora	3 horas	5 horas	12 horas	24 horas	48 h	72 h	7-14 días
No EHI	Gasometría Glucemia	Gasometría Glucemia	Si previos patológicos	ALTA				
	Filmación Escala Exploración	Filmación Escala -	Filmación Escala Exploración					
	EEG integrado por amplitud			Retirar aEEG a las 6 horas de vida, si el trazado es normal				
EHI leve	Gasometría Glucemia	Gasometría Glucemia	Gasometría Glucemia Hemograma Bioquímica Orina	Gasometría Glucemia Hemograma Bioquímica Orina	Si previos alterados	ALTA		
	Filmación Escala Exploración	Filmación Escala -	Filmación Escala -	Filmación Escala -	ALTA Filmación Escala Exploración			
	EEG integrado por amplitud			Retirar a las 6 horas de vida si el trazado es normal				
	Ecografía cerebral							
EHI moderada o grave	Gasometría Glucemia	Gasometría + glucemia Hemograma Bioquímica Coagulación Hemocultivo Orina		PROTOCOLO CENTRO RECEPTOR CON HIPOTERMIA				
	Filmación Escala Exploración	Filmación Escala -	Filmación Escala -					
	EEG integrado por amplitud							
Ecografía cerebral (preferible en las primeras 6 horas de vida)					Ecografía			RM

* en este caso, la analítica debe hacerse en cuanto se establezca la gravedad de EHI moderada o grave. Hasta ese momento deben realizarse los mismos estudios que en el resto de situaciones.

** La RM establecida para los RN con EHI leve no es obligada, pero sí recomendable.

Definiciones:

- Gasometría (introducir la Tª del paciente): pH, pCO₂, pO₂, bic, Eb, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, lactato,
- Bioquímica: Na, K, Cl, Ca, Mg, GOT, GPT, proteínas totales, albúmina, creatinina, bili total y directa, CK, CK_{MB}, troponina I, amonio y cortisol.
- Coagulación: tiempo protrombina, tiempo cefalina, dímero D, fibrinógeno
- Orina: combur (pH, densidad, proteínas), Na, K, Ca, creatinina, osmolaridad



CUIDADOS DEL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO - ISQUÉMICA DURANTE EL TRANSPORTE

El recién nacido (RN) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave es aquél con antecedentes de isquemia y/o hipoxia alrededor del parto y manifestaciones clínicas en el sistema nervioso central como disminución del estado de conciencia, hipotonía, convulsiones, escaso esfuerzo respiratorio, etc.

La **monitorización de las complicaciones** (hipoglucemia, hipertermia..., etc) y el **tratamiento con hipotermia** moderada (t^{a} 33-34°C) iniciado **ANTES DE LAS 6 HORAS DE VIDA** se han demostrado eficaces para aumentar la supervivencia y disminuir la discapacidad neurológica a largo plazo.



Dado el **estrecho margen de tiempo (menos de 6 horas)** para iniciar el tratamiento, es fundamental el traslado precoz con una **monitorización adecuada y evitando las oscilaciones de temperatura**. En la mayoría de las ocasiones el tratamiento se iniciará en el hospital de origen y es crucial su traslado al hospital receptor con T^{a} rectal entre 33-34°C.

RECOMENDACIONES DURANTE EL TRASLADO DEL RN CANDIDATO A NEUROPROTECCIÓN CON HIPOTERMIA ACTIVA:

❖ **TEMPERATURA.** Es crucial mantener la temperatura estable durante todo el traslado, **sin oscilaciones** \pm 0.5 °C. **Importante!!!:** se debe diferenciar entre los siguientes supuestos:

1. **RN ya incluido en el programa de hipotermia** (iniciada en el hospital emisor).
Objetivo: mantener la temperatura **rectal** entre 33.5-34 °C de forma constante.
2. **RN candidato para evaluar en el hospital receptor.**
Objetivo: mantener la temperatura central (rectal) con la t^{a} con la que sale del hospital emisor. Nunca por debajo de 34 °C ni por encima de 36.5 °C.

Medidas y acciones durante el traslado:

1. Tomar la **temperatura rectal cada 15 minutos**. Comprobar el termómetro.
 2. Utilizar **medidas físicas pasivas** para alcanzar el objetivo: incubadora apagada, no arropar, condiciones ambientales de la ambulancia adecuadas, aire acondicionado / calefacción, etc.
 3. El principal peligro durante el transporte es de **sobreenfriamiento** ($t^{\text{a}} < 33^{\circ}\text{C}$): arropar, encender la incubadora,... Si ocurriera lo contrario (sobrecalentamiento), utilizar bolsas de gel frías, aplicándolas sin contacto directo con la piel del RN (a través de sábana/toalla)
- ❖ **RESPIRATORIO.** Realizar **gasometría** y consensuar con el hospital de origen antes del traslado los parámetros del respirador adecuados para tratar de mantener $p\text{CO}_2$ 40-45 mmHg y la mínima FiO_2 posible para saturación O_2 entre 90-93%.
- ❖ **HEMODINÁMICO.** Mantener tensión arterial media por encima de 40 mmHg. La frecuencia cardiaca del RN asfíctico, sobre todo en hipotermia, suele estar entre 90-110 lpm de forma normal. Si hay necesidad de expansiones de líquidos y/o fármacos inotropos consultar con el hospital receptor para consensuar el tratamiento más adecuado, dado que las expansiones deben tratar de evitarse.
- ❖ **GLUCEMIA.** Hacer glucemia capilar antes del traslado y si es posible también durante. Si $\text{glu} < 50$ mg/dl, administrar bolo de glucosado al 10%, 2 ml/kilo/dosis diluido al medio en 5 minutos. Trasladar con suero glucosado con aportes totales de líquidos 50-60 ml/k/24 horas.
- ❖ **SEDOANALGESIA.** Si todavía no se ha iniciado el enfriamiento, se deben evitar los fármacos que interfieren en la valoración clínica de la encefalopatía (fentanilo, midazolam, relajantes, fenobarbital). Sin embargo, es fundamental evitar el estrés (irritabilidad, rigidez...), más aún si se ha iniciado el tratamiento, con fentanest 1mcg/k/dosis (0.1 ml/k/dosis de la dilución 1ml de la ampolla de fentanilo (50ug) + 4 ml de agua destilada). Pasar muy lentamente (en 5-10 min). Se puede repetir la dosis.

PARA CUALQUIER DUDA DURANTE EL TRASLADO CONTACTAR CON EL HOSPITAL DE _____:

TELÉFONOS DIRECTOS: 9 _____ CENTRALITA: _____

8.2. Protocolo de exploración en el recién nacido con asfisia perinatal (Programa ARAHIP)

Filmación: "maniobras a realizar" (12)*

PARAHIP*

1. Situación en reposo. Postura, alerta y movimientos espontáneos. Niño en supino, puntuar: A) posición de los brazos; B) posición de las piernas (mirar rotación externa); D) movimientos espontáneos. La capacidad para despertar (C) se puntuará en el siguiente apartado.

A	0	1	2	3
	Estendidos	Ligeramente flexionados	Bien flexionados	Hiperflexionados

B	0	1	2	3	4
	Estendidas. Ángulo 0-10°	Ligera flexión. Ángulo 10-30°	Bien flexionada pero no abducida. Ángulo 30-45°	Bien flexionada y abducida cerca del abdomen. Ángulo 45-60°	perpendicularidad. Ángulo > 60°

D	0	1	2	3	4
	No valorable. Ausencia de movimiento.	Movimientos esporádicos y aislados de alguna extremidad.	Movimientos algo más elaborados pero movimientos.	Movimientos variados y fluidos.	Movimientos bruscos y/o rígidos. Tiende a moverse en bloque.

2. Respuesta a un estímulo doloroso. Puntuar los movimientos (A) y la alerta (B)

A	0	1	2	3
	Ausentes	Estereotipados, mimetizan descebración/decorticación	Estereotipados/respuestas distintas, de torsión	Patrón de miembros ante estímulo doloroso

B	0	1	2	3	4
	Normal	Despierta fácilmente	Despierta con dificultad (mantiene la alerta unos segundos y cae al sueño)	Despierta sin gran dificultad al estímulo doloroso (cae rípidamente al sueño)	No despierta

3. Expresión facial. Tras el estímulo doloroso, la musculatura de la cara debe contraerse.

	0	1	2
	No hay mueca	Expresividad disminuida (mínima función del ceño, surcos poco marcados...)	Expresividad normal (arruga la frente, cierra los ojos, manta los surcos, mueve la boca)

4. Tracción del brazo. Valorar cada lado por separado. Sujetar las muñecas y tirar del brazo hacia arriba. Observar flexión del codo y resistencia mientras el hombro se levanta de la camilla.

	0	1	2	3	4
	Brazos rectos; no resistencia.	Brazos ligeramente flexionados o cierta resistencia perdida.	Brazos bien flexionados hasta levantar hombros, después retirados.	Brazos bien flexionados hasta 100° arriba, y se mantienen mientras levantan los hombros.	Flexión del brazo <100°; se levanta el cuerpo

5. Retroceso del antebrazo. Tomar ambos brazos, extender los brazos rápido en paralelo al cuerpo. Contar hasta 3 y soltar. Repetir 3 veces.

	0	1	2	3	4
	No flexiona brazos.	Flexiona brazos lentamente, no siempre, no completamente.	Flexiona brazos lentamente, más completo.	Flexiona brazos rápido y completamente.	Brazos difíciles de extender; flexar hacia atrás con energía.

6. Retrocción de la pierna. Coger ambos tobillos en una mano, flexionar caderas y rodillas. Extender rápido. Soltar. Repetir 3 veces.

	0	1	2	3	4
	No flexión	Flexión incompleta; no todos los veces	Flexión completa pero lenta	Flexión completa rápida	Piernas difíciles de extender; forzar hacia atrás con energía.

7. Ángulo popíteo. Fijar rodilla sobre el abdomen, extender pierna mediante una presión suave con el índice detrás del tobillo. Observar el ángulo de la rodilla. Valorar cada lado por separado.

	0	1	2	3	4
	Ángulo = 30°	Ángulo = 130°	Ángulo = 110°	Ángulo = 90°	Ángulo = 50°

8. Reflejo de presión palmar y plantar. A) Poner índice en la mano y presionar suavemente I superficie palmar. B) Presionar con el pulgar de la planta bajo los dedos. D (derecha) / I (izquierda)

A	0	1	2	3	4
	No respuesta	Flexión de los dedos ligera y débil	Flexión fuerte de los dedos	Flexión fuerte de dedos, ascenso del hombro	Presión muy fuerte; el niño se levanta de la camilla

B	0	1	2	3	4
	No respuesta	Flexión plantar parcial de dedo	Los dedos se curvan entorno al dedo del examinador.		

9. Reflejo miotático. Explorar bíceps, rodilla y tobillo

	0	1	2	3	4
	Ausentes	Sentidos; no observados/visos	Vivos	Exagerados. Aumento área reflejotónica.	Cómo Difusión contralateral

10. Reflejo oculocefálico. Con el RN en supino, manteniendo los ojos abiertos, se gira la cabeza horizontalmente y se observa si los ojos se desvían al lado contrario del movimiento.

	0	1	2	3	4
	No valorable.	1. Correcto	2. Alterado		

11. Reflejo de succión. Introducir el dedo meñique en la boca con la yema hacia arriba

	0	1	2	3
	No chupar/No succión	Chupeta débil	Chupeta fuerte	No succión, pero aprieta

12. Situación en reposo. Repetir el ítem 1 y puntuar las tres maniobras A, B y D. Es importante recordar que para realizar la maniobra D, el neonato debe estar tranquilo sin contención, sin chupete y NO debe recibir estímulo. No se trata de evaluar la respuesta a una acción sobre el niño, sino su patrón de movimientos espontáneos

Escalas y tests de exploración neurológica*

PARAHIP*

OTROS ÍTEMES A VALORAR EN EL APARTADO "EXPLORACIÓN"

Conducta
Se trata de ver el comportamiento del niño respecto al entorno. Maniobras:
- **contacto – alerta (A):** Evaluar la respuesta a estímulos visuales
- **orientación auditiva (B):** Niño despierto. Incorporarle 45°. Sustener estímulo a 10-15 cm. del oído
- **orientación visual (C):** Incorporarle 45°, despertarse con suavidad y tratar de que siga la diama
- **irritabilidad en respuesta a estímulos (D) y consolabilidad (E)** como facilidad para consolarle.

A	0	1	2	3	4
	No responde	Cuando esta despierto, mira solo brevemente	Cuando esta despierto, mira los estímulos, pero los pierde	Mantiene el interés en los estímulos	No se cansa (hiperactivo)

B	0	1	2	3	4
	No reacción	Atenta auditiva; atento y quieto, no orientación real	Movimientos de ojos, la cabeza puede girar hacia al estímulo	Gira prolongado de cabeza hacia estímulo; busca con ojos, suave	Gira la cabeza y ojos hacia ruidos cada vez, de forma brusca; a trompicones

C	0	1	2	3	4
	No sigue ni se fija en el estímulo	Se centra, focaliza, sigue brevemente hacia un lado pero pierde estímulo	Sigue con los ojos horizontal y verticalmente, no gira cabeza	Sigue con los ojos y gira la cabeza horizontal y verticalmente	Sigue en círculo

D	0	1	2	3	4
	Tranquilo todo el tiempo, no irritable ante ningún estímulo	Despierta, llora a veces cuando se le coge	Llora a menudo cuando se le coge	Llora siempre cuando se le coge/toca	Llora incluso cuando no se le coge/toca

Rasgos dismórficos y otros hallazgos de interés
Reflejar configuraciones del cráneo anómalas, rasgos faciales peculiares, malformaciones, alteraciones en la piel...

ESCALA DE ENCEFALOPATÍA (A. García-Alix)

Leve
Hipotonía predominio proximal superior
Hiperexcitabilidad (temblor, sacudidas, mirada hiperalerta)
Reflejos tendinosos exagerados

Moderada
A) Letargia o estupor moderado
Hipotonía generalizada de distribución proximal superior
Reflejos tendinosos disminuidos
Reflejos primitivos débiles (succión, prensión palmar y plantar)
B) Convulsiones aisladas (≤ 1 /hora) o repetitivas (≥ 2 /hora)

Grave
A) Coma o estupor severo, hipotonía generalizada, estatus epiléptico
B) Signos de disfunción del tronco (oculocefálico patológico, inexpressividad facial al estímulo doloroso, succión ausente)

ESCALA DE COMA NEONATAL (A. García-Alix)

Respuesta	Descripción
MOTORA	5 Movimientos alternantes suaves 4 Movimientos débiles y perezosos 3 Retirada del miembro estimulado 2 Movimientos estereotipados ante estímulos 1 Actitud que mimetiza decorticación o descebración 0 Flácido
OCULAR	5 Focaliza y sigue al menos 30° horizontalmente 4 Apertura espontánea de los ojos 3 Apertura de los ojos al dolor 2 Respuesta oculocefálica íntacta 1 Respuesta oculocefálica alterada 0 Respuesta oculocefálica ausente y pupilas fijas
RESPIRACIÓN Y VOCALIZACIÓN	5 Llanto de tono normal 4 Gemido o llanto débil 3 Muecas 2 Respiración espontánea 1 Respiración periódica o atáxica 0 Apnea



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Evaluación del neurodesarrollo en lactantes con agresión hipóxico – isquémica perinatal.

Yo , (nombre y apellidos)
en calidad de (relación con el
niño) de (nombre del niño).

He leído la hoja de información que se me ha entregado, comprendo que la participación es voluntaria. He realizado cuantas preguntas he deseado sobre el estudio y he recibido respuesta satisfactoria a las preguntas así como suficiente información sobre el estudio.

He hablado con..... (nombre investigador).

Conozco que puedo solicitar aclaraciones adicionales del estudio en cualquier momento y sé que puedo pedir que mi hijo/a sea retirado del estudio:

- Cuando yo así lo desee,
- Sin tener que dar explicaciones, y
- Sin que ello repercuta sobre sus cuidados médicos.

Por lo que doy mi conformidad de que
(nombre y apellidos del niño) participe en el programa de seguimiento

Firma del representante legal

Firma del médico



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Evaluación del neurodesarrollo en lactantes con agresión hipóxico – isquémica perinatal.

Yo , (nombre y apellidos)
en calidad de (relación con el
niño) de (nombre del niño).

He leído la hoja de información que se me ha entregado, comprendo que la participación es voluntaria. He realizado cuantas preguntas he deseado sobre el estudio y he recibido respuesta satisfactoria a las preguntas así como suficiente información sobre el estudio.

He hablado con..... (nombre investigador).

Conozco que puedo solicitar aclaraciones adicionales del estudio en cualquier momento y sé que puedo pedir que mi hijo/a sea retirado del estudio:

- Cuando yo así lo desee,
- Sin tener que dar explicaciones, y
- Sin que ello repercuta sobre sus cuidados médicos.

Por lo que doy mi conformidad de que
(nombre y apellidos del niño) participe en el estudio de seguimiento neurológico como **paciente control**.

Firma del representante legal

Firma del médico

.....

.....

HOJA DE INFORMACIÓN A PADRES

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Evaluación del neurodesarrollo en lactantes con agresión hipóxico isquémica perinatal.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: [REDACTED]. Neuropediatría. Hospital Universitario de Burgos

INVESTIGADOR COLABORADOR: [REDACTED]. Neonatología. Hospital Universitario de Burgos.

EXPLICACIÓN BREVE DEL ESTUDIO:

La agresión hipóxico isquémica perinatal hace referencia a una posible falta de oxígeno en los momentos alrededor del parto. Para saber si esta falta de oxígeno ha podido ocurrir en un bebé nos fijamos en algunos datos al nacer como son el análisis de la sangre del cordón (un pH bajo), el Apgar (puntuación sobre cómo se encuentra el bebé al nacer) o la necesidad de reanimación importante. Sin embargo, aunque un recién nacido muestre signos sugerentes de haber padecido una agresión hipóxico isquémica, en la gran mayoría de casos, la recuperación es rápida, bien espontáneamente, bien con ayuda del obstetra y del pediatra. Es decir, la gran mayoría de recién nacidos se quedan con sus padres, no necesitan ingresar o en caso de hacerlo, la razón es la vigilancia durante unas horas sin ningún problema importante. Sin embargo, en algunas ocasiones, la falta de oxígeno es grave, ocasionando afectación a los distintos órganos y se necesitan tratamientos más complejos.

PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO

La razón de ponernos en contacto con ustedes es que querríamos saber mejor cómo es el comportamiento de un bebé a la edad de 3 años que ha podido tener una agresión hipóxico isquémica alrededor del parto.

Sabemos que prácticamente la mayoría los niños no tendrán ningún problema, pero nos interesa poder compararlo con otros niños que sí tuvieron dificultades importantes en los días siguientes al parto.

Solicitamos la participación de su hijo en este estudio que tiene como objetivos:

- Evaluar cómo es el estado neurológico a la edad de los 3 años de los niños que pudieron tener alguna dificultad alrededor del parto.
- Conocer las dificultades motoras, del desarrollo intelectual, del lenguaje, visual, auditivo, de la conducta y de la alimentación en este grupo de niños/as a la edad de los 3 años.
- Identificar cuál es el futuro neurológico de los recién nacidos con agresión hipóxico isquémica que desarrollen o no encefalopatía en las primeras horas de vida.
- Creación de programas tempranos que incorporen ayudas específicas dependiendo de las dificultades que se observen en este grupo de niños.

En nuestra opinión, la participación en este proyecto les permitiría conocer mejor cómo esta su hijo/a, si bien es probable que no les aporte ninguna información añadida porque ya saben cómo está. Por otro lado, ayudaría a otros niños que no han tenido esa misma evolución y sí tienen dificultades. En cualquier caso, su participación es totalmente libre.

PASOS DURANTE EL ESTUDIO

La participación de su hijo/a en el estudio conlleva una evaluación neurológica completa que consistirá en una entrevista clínica a los padres/cuidadores principales, un examen físico

neurológico y unos cuestionarios para evaluar las diferentes partes del neurodesarrollo respecto a la función motora, desarrollo cognitivo, lenguaje, función visual y auditiva y alteraciones emocionales y del comportamiento.

PRIMER PASO: llamada telefónica.

El primer paso consiste en ponernos en contacto con ustedes, los padres o los cuidadores principales, vía telefónica para explicarles la metodología del estudio y su finalidad. Se les pedirá su aceptación para participar. En caso de que así sea, les enviaremos vía mail o correo ordinario (según preferencias) el material que constará de tres test con instrucciones para que los completen en casa y los devuelvan rellenos el día de la consulta. Los tres test son:

1. Test edades y etapas (ASQ3), que es un test de cribado que pretende detectar alteraciones en alguna de sus cinco áreas (comunicación, motricidad grosera, motricidad fina, resolución de problemas y área personal)
2. Cuestionario Child Behavior Checklist for Ages 1,5-5 con este test podremos identificar problemas tanto emocionales como de comportamiento.
3. Test PreVias que consiste en un cribado para detección precoz de alteraciones visuales.

En la documentación entregada, se adjunta el teléfono de contacto del investigador principal para que puedan ponerse en contacto en caso de existir cualquier duda.

En esta conversación se tratará de concretar una fecha con los padres o cuidadores principales para realizar la evaluación completa. La evaluación se hará en una única visita, en una fecha acordada con los padres, dependiendo de sus posibilidades.

SEGUNDO PASO: la visita y la exploración

La evaluación que haremos a su hijo/a tendrá una duración aproximada de 2 horas y se realizará en el Hospital Universitario de Burgos o su hospital de referencias en caso de no poder trasladarse.

El Hospital Universitario de Burgos es el lugar que nosotros preferimos porque disponemos del lugar ideal para hacerlo en el propio hospital, pero en caso de no poder desplazarse hasta Burgos, se establecerá con los padres el lugar donde realizar la evaluación.

Durante la visita se llevará a cabo una entrevista a los padres en la que se recogerán los principales datos y problemas de salud del niño, así como sus preocupaciones.

A continuación se administrará el test de Bayley (escalas cognitiva y motora) y PPVT-3 (escala del lenguaje) y después se realizará la exploración neurológica. Además, se recogerán los test rellenos que se enviaron previamente (Child Behavior Checklist for Ages 1,5-5, PreVias y el test edades y etapas), junto con el consentimiento informado firmado.

TERCER PASO: los resultados

Se les ofrecerá la posibilidad de una segunda visita presencial o telefónica, en la que se explicarán los resultados de todas las pruebas realizadas, según disponibilidad de cada familia.

En cualquier caso, se elaborará para cada niño un informe detallado con todos los resultados, así como con una guía de recomendaciones para el Pediatra de Atención Primaria, el centro de atención temprana y/o el resto de profesionales que atienden al niño que se enviará a la familia al mes siguiente de la visita.

CONFIDENCIALIDAD Y OTRAS PREGUNTAS

Le animamos a realizar todas las preguntas que le parezcan oportunas sobre nuestro estudio, tanto en el momento de decidir sobre la participación de hijo/a como en cualquier otro momento durante su desarrollo.

Si usted decide que su hijo/a no participe en el estudio, tenga la seguridad de que ello no afectará a la atención que recibirá por parte de los profesionales sanitarios.

Asimismo, le garantizamos que los datos de los pacientes del estudio serán manejados de forma anónima y según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal.

Ante cualquier duda o si desea alguna información adicional no dude en preguntar al médico responsable del estudio:

██

██

██

8.6. Test de edades y etapas (ASQ-3)

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

Ages & Stages Questionnaires® (ASQ-3)

NOMBRE Y APELLIDOS DE SU HIJO/A:

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA ACTUAL:

El ASQ3 es un test sencillo de rellenar, se trata de que usted se lo tome como un juego y que juegue con su hijo mientras realiza las diferentes actividades que le vamos pidiendo.

Señale con una X la casilla más adecuada:

- Si su hijo realiza esa actividad desde hace tiempo o al hacerla con usted por primera vez la realiza a la primera: marque **SÍ**.
- Si ha visto que lo hace alguna vez o lo ha hecho tras algún intento fallido: marque **A VECES**.
- Si nunca ha visto que lo haga o cuando le pide que lo haga no lo hace todavía: marque **NO TODAVÍA**.

COMUNICACIÓN	SI	A VECES	NO TODAVÍA
Si le pide que señale su nariz, ojos, pelo, pies, orejas, y dientes. ¿Lo hace correctamente?			
Hace frases de tres o cuatro palabras. Escriba un ejemplo:			
Sin hacer gestos ni ayudarle, pídale: <ul style="list-style-type: none"> - Pon el zapato encima de la mesa. - Pon un libro debajo de la silla. ¿Lo ha hecho correctamente?			
Enséñele en un libro algún muñeco que esté haciendo una acción (comer, correr, llorar) y pregúntele: ¿Qué está haciendo el muñeco? ¿Ha acertado lo que está haciendo el dibujo?			
Ponga el abrigo a su hijo y abróchele la cremallera hasta la mitad, luego muéstrela que la cremallera sube y luego como la cremallera baja. Posteriormente pídale, dejando la cremallera en medio, que la suba y luego que la baje. Pídale varias veces que la suba o que la baje. ¿Ha sido su hijo capaz de subir la cremallera cuando se le pedía que la subiera y de bajarla cuando se le pedía que la bajase?			
Cuando le preguntas por su nombre: ¿Contesta adecuadamente?			

MOTOR GRUESO	SI	A VECES	NO TODAVÍA
¿Es capaz de dar una patada a un balón sin agarrarle?			
¿Es capaz de dar saltos (levantando los pies del suelo) con los pies juntos?			
¿Es capaz de subir escaleras alternando los pies (un escalón con la pierna derecha, un escalón con la pierna izquierda)?			
¿Es capaz de mantenerse a la pata coja durante un segundo sin agarrarse?			
Estando su hijo de pie, ¿es capaz de lanzar una pelota hacia delante levantando el brazo por encima del hombro?			
¿Es capaz de dar 6 saltos seguidos de al menos 15 cm con los pies juntos?			

MOTOR FINO	SI	A VECES	NO TODAVÍA
Dibuje una línea vertical en un folio y pídale a su hijo que la copie. ¿Es capaz de copiar la línea vertical?			
¿Es capaz su hijo de meter un aro por una cuerda?			
Dibuje un círculo en un papel y pídale a su hijo que la copie. ¿Es capaz de copiar un círculo?			
Dibuje una línea horizontal en un folio y pídale a su hijo que la copie. ¿Es capaz de copiar la línea horizontal?			
Con mucho cuidado pídale que coja unas tijeras. ¿Es capaz de abrirlas y cerrarlas?			
Pídale que coja un lápiz o una pintura y fijese como lo coge. ¿Lo coge igual que un adulto? (con la falange distal del dedo gordo y el dedo índice)			

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS	SI	A VECES	NO TODAVÍA
Mientras su hijo le observa, ponga cuatro coches, bloques, o juguetes en fila y después pídale que haga lo mismo. ¿Es capaz de alinear juguetes?			
Si su hijo quiere algo que no está a su alcance, ¿es capaz de coger una silla o una caja para alcanzar lo que quiere?			
Si usted le dibuja un monigote y le pregunta ¿quién es? ¿Es capaz de reconocer el dibujo como si fuera una persona? (por ejemplo diciendo: soy yo, es papá, es mamá, es un bebé, es un niño etc...)			
Pídale que repita dos números seguidos por ejemplo, dí: "siete- tres" ¿es capaz de repetir los dos números? Si no fuese capaz diga otro par de números diferentes por ejemplo, ocho- dos. ¿Es capaz de repetir los números que le dice?			
Enséñele a hacer un puente con tres piezas de construcción ¿Es capaz de imitarlo?			
Pídale que repita tres números seguidos por ejemplo, dí: "cinco- ocho- tres", ¿es capaz de repetir los tres números en el mismo orden? Si no fuese capaz diga otros tres números diferentes por ejemplo seis- nueve- dos. ¿Es capaz de repetir los números que le dice?			

Nombre y Apellidos:

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

AUTONOMIA - SOCIAL	SI	A VECES	NO TODAVÍA
¿Es capaz de usar una cuchara?			
¿Sabe empujar un carrito de compras evitando chocarse con los obstáculos y darse la vuelta si no puede seguir de frente?			
Cuando se mira a un espejo y usted le pregunta ¿quién está ahí?, ¿se reconoce? (ya sea diciendo su nombre o diciendo el nene, el niño...)			
¿Es capaz de ponerse un abrigo, chaqueta, o camisa el sólo?			
Pregúntele con estas mismas palabras: ¿eres un niño o una niña? ¿Le ha contestado bien?			
¿Es capaz de respetar su turno?			

GLOBAL	SI	NO
¿Piensa que su hijo oye bien?		
¿Piensa que su hijo habla como los niños de su edad?		
¿Entiende la mayoría de cosas que le dice su hijo?		
¿Piensa que su hijo anda y corre como los niños de su edad?		
¿Hay antecedentes familiares de sordera o ceguera en la familia?		
¿Piensas que tu hijo oye bien?		
¿Ha tenido algún problema médico?		
¿Te preocupa algo de tu hijo?		

ANOTACIONES

8.7. Test de comportamiento Child Behaviour Checklist (CBCL 1.5/5)

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

**INVENTARIO DEL COMPORTAMIENTO DE NIÑOS/AS DE 1½-5
AÑOS. Cuestionario para padres (CBCL/1½-5)**

NOMBRE DEL NIÑO/A:

FECHA DE NACIMIENTO:

TRABAJO PADRE:

FECHA ACTUAL:

TRABAJO MADRE:

ESTE CUESTIONARIO PADRE MADRE
LO HA RELLENADO EL

Por favor, complete este cuestionario con su opinión sobre el comportamiento de su hijo/a incluso aunque piense que otras personas no están de acuerdo con usted. Si lo cree necesario, anote comentarios adicionales al final de cada frase y en el espacio que se proporciona en la página 2.

A continuación hay una lista de frases que describen a los niños/as. Piense en el comportamiento de su hijo/a ahora o durante los últimos dos meses. **Haga un círculo** en el número **2** si la frase describe a su hijo muy a menudo o bastante a menudo. Haga un círculo en el número **1** si la frase describe a su hijo algo o algunas veces. Haga un círculo en el **0** si la descripción con respecto a su hijo/a no es cierta.

Por favor, conteste a todas las frases de la mejor manera posible, incluso si algunas de ellas parecen no describir a su hijo/a. Asegúrese de contestar a todas las preguntas

0= no es cierto (que sepa usted) **1**= Algo, algunas veces es cierto **2**= Cierto muy a menudo o bastante a menudo

1.	Dolores o molestias (sin causa médica; no incluya dolores de cabeza o estómago)	0	1	2
2.	Se comporta como si fuera más pequeño/a	0	1	2
3.	Tiene miedo a probar cosas nuevas	0	1	2
4.	Evita mirar a los ojos a otras personas	0	1	2
5.	No puede concentrarse o prestar atención durante mucho tiempo	0	1	2
6.	No puede estar quieto/a, sentado/a, es movido/a, o hiperactivo/a	0	1	2

Nombre y Apellidos:

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

7.	No soporta que las cosas estén fuera de su sitio	0	1	2
8.	No soporta esperar, lo quiere todo de inmediato	0	1	2
9.	Mastica cosas que no son comestibles	0	1	2
10.	Es demasiado dependiente o apegado/a a los adultos	0	1	2
11.	Busca ayuda constantemente	0	1	2
12.	Tiene estreñimiento, no defeca (cuando no está enfermo/a)	0	1	2
13.	Llora mucho	0	1	2
14.	Es cruel con los animales	0	1	2
15.	Desafiante	0	1	2
16.	Sus demandas deben ser satisfechas inmediatamente	0	1	2
17.	Rompe sus propias cosas	0	1	2
18.	Rompe las cosas de sus familiares o de otros niños	0	1	2
19.	Tiene diarrea (cuando no está enfermo/a)	0	1	2
20.	Desobediente	0	1	2
21.	Cualquier cambio en la rutina le altera	0	1	2
22.	No quiere dormir solo/a	0	1	2
23.	No contesta cuando otras personas le hablan	0	1	2
24.	No come bien (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
25.	No se lleva bien con otros niños/as	0	1	2
26.	No sabe divertirse, actúa como un adulto	0	1	2
27.	No parece sentirse culpable después de portarse mal	0	1	2
28.	No quiere salir de casa	0	1	2
29.	Se frustra fácilmente	0	1	2
30.	Se pone celoso/a fácilmente	0	1	2
31.	Come o bebe cosas que no son alimentos; no incluya golosinas (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
32.	Tiene miedo a ciertos animales, situaciones o lugares diferentes de la escuela (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2

Nombre y Apellidos:

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

33. Se ofende fácilmente	0	1	2
34. Se hace daño con mucha frecuencia, es propenso a tener accidentes	0	1	2
35. Se mete en muchas peleas	0	1	2
36. Se mete en todo	0	1	2
37. Se altera demasiado cuándo le separan de sus padres	0	1	2
38. Le cuesta quedarse dormido/a	0	1	2
39. Dolores de cabeza (sin causa médica)	0	1	2
40. Pega a otras personas	0	1	2
41. Aguanta la respiración	0	1	2
42. Hace daño sin querer a otras personas o a los animales	0	1	2
43. Parece triston sin razón aparente	0	1	2
44. Malhumorado	0	1	2
45. Náuseas, se siente mal (sin causa médica)	0	1	2
46. Movimientos nerviosos o tics (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
47. Nervioso/a o tenso/a	0	1	2
48. Pesadillas	0	1	2
49. Come demasiado	0	1	2
50. Se cansa demasiado	0	1	2
51. Siente pánico sin motivo	0	1	2
52. Dolor al hacer caca (sin causa médica)	0	1	2
53. Ataca físicamente a otras personas	0	1	2
54. Se mete el dedo en la nariz; se araña la piel u otras partes del cuerpo (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
55. Juega demasiado con sus órganos sexuales	0	1	2
56. Mala coordinación o torpeza	0	1	2
57. Problemas con los ojos (sin causa médica) (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
58. El castigo no hace cambiar su comportamiento	0	1	2
59. Pasa rápidamente de una actividad a otra	0	1	2

3

Nombre y Apellidos:

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

60. Erupciones u otros problemas en la piel (sin causa médica)	0	1	2
61. Se niega a comer	0	1	2
62. Se niega a participar en juegos activos	0	1	2
63. Mece repetidamente la cabeza o el cuerpo	0	1	2
64. Se resiste a ir a la cama por la noche	0	1	2
65. Se resiste a aprender a usar el váter (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
66. Grita mucho	0	1	2
67. Parece no reaccionar al cariño	0	1	2
68. Se avergüenza con facilidad, tiene mucho sentido del ridículo	0	1	2
69. Egoísta o se niega a compartir	0	1	2
70. Demuestra poco afecto hacia los demás	0	1	2
71. Demuestra poco interés por lo que le rodea	0	1	2
72. Demuestra poco temor a hacerse daño	0	1	2
73. Demasiado tímido/a	0	1	2
74. Duerme menos que la mayoría de los/as niños/as durante el día y/o la noche (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
75. Embadurna o juega con las cacas	0	1	2
76. Problemas para hablar (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
77. Se queda mirando al vacío o parece preocupado/a	0	1	2
78. Dolores de estómago o retortijones (sin causa médica)	0	1	2
79. Cambia rápidamente de la tristeza a la alegría	0	1	2
80. Comportamiento raro (ponga ejemplos): _____ _____	0	1	2
81. Tozudo/a, malhumorado/a, irritable	0	1	2
82. Cambios repentinos de humor o sentimientos	0	1	2
83. Malhumorado/a, pone mala cara con frecuencia	0	1	2
84. Habla o llora mientras duerme	0	1	2
85. Tiene rabietas o mal genio	0	1	2

4

Nombre y Apellidos:

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

86. Demasiado preocupado/a por la limpieza o el orden	0	1	2
87. Demasiado miedoso/a o ansioso/a	0	1	2
88. Poco cooperador/a	0	1	2
89. Poco activo/a, lento/a, o le falta energía	0	1	2
90. Infeliz, triste o deprimido/a	0	1	2
91. Mas ruidoso/a de lo común	0	1	2
92. Se altera en situaciones nuevas o con personas que acaba de conocer (ponga ejemplos): _____	0	1	2
93. Vómitos (sin causa médica)	0	1	2
94. Se despierta con frecuencia durante la noche	0	1	2
95. Se va de casa	0	1	2
96. Exige mucha atención	0	1	2
97. Se queja mucho	0	1	2
98. Se aísla, no se relaciona con los demás	0	1	2
99. Se preocupa mucho	0	1	2
100. Por favor, anote cualquier otro problema que tenga sí hijo y que no esté incluido en esta lista:	0	1	2
101.	0	1	2
102.	0	1	2

Por favor, verifique que ha contestado todas las preguntas y subraye las que le preocupan

¿Tiene su hijo/a alguna enfermedad, incapacidad física o mental? No Sí. Por favor, describa:

¿Qué es lo que más le preocupa respecto a su hijo/a?

Por favor, describa los aspectos más positivos de su hijo/a:

8.8. Test Preverbal Visual Assessment (PreVias)

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

CUESTIONARIO PREVIAS (PREVERBAL VISUAL ASSESSMENT) HABILIDADES VISUALES EN EDAD PREVERBAL

NOMBRE DEL NIÑO/A:

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA ACTUAL:

	SI	NO
1. ¿Le interesan a su hijo/a las luces y fija en ellas su mirada?		
2. ¿Mantiene su hijo/a la mirada en objetos o personas durante al menos unos segundos?		
3. ¿Es capaz de dirigir la mirada hacia un foco de sonido?		
4. ¿Es capaz de cambiar la mirada rápidamente entre dos objetos o personas?		
5. ¿Sigue el movimiento de un objeto próximo que se desplaza lentamente en dirección horizontal y vertical?		
6. ¿Observa sus propias manos?		
7. ¿Trata de alcanzar juguetes y objetos con sus manos?		
8. ¿Coge y manipula objetos interesándose por ellos?		
9. ¿Se gira hacia una fuente de sonido colocada detrás?		
10. ¿Se mira en un espejo?		
11. ¿Mira los dibujos de un cuento?		
12. ¿Sonríe cuando se acerca su madre ó padre sin emitir sonido alguno?		
13. ¿Sonríe a las personas que se le acercan sonriendo?		
14. ¿Imita gestos o saludos?		
15. ¿Reacciona ante extraños mirándolos fijamente o con vergüenza?		
16. ¿Mira hacia el suelo cuando un objeto se cae cerca?		
17. ¿Juega a sacar y meter objetos en un recipiente?		

Nombre y Apellidos:

Evaluación del neurodesarrollo (NEURO-ARAHIP)

	SI	NO
18. ¿Señala a personas, objetos ó dibujos que le interesan?		
19. ¿Sabe donde están guardadas las cosas de casa que le interesan, como sus juguetes, cuentos, ropa o comida?		
20. ¿Garabatea con lápiz ó rotulador en un papel?		
21. ¿Imita pintando algunos trazos?		
22. ¿Sabe donde están sus manos, orejas, boca, ojos,...?		
23. ¿Reconoce visualmente objetos o personas familiares?		
24. ¿Reacciona anticipadamente en situaciones frecuentes, tales como saber que va a comer si ve preparar su comida, ir a la calle cuando ve su carro.....?		
25. ¿Mira a una persona conocida si se la nombra?		
26. ¿Busca lo que hace funcionar las cosas, como un interruptor de un juguete, interruptor de la luz,...?		
27. ¿Se reconoce en una foto?		
28. ¿Reconoce varios dibujos (como animales, casa,...)?		
29. ¿Sabe lo que son dos cosas iguales?		
30. ¿Le interesa hacer un puzzle muy sencillo?		
31. ¿Completa un puzzle sencillo?		
32. ¿Nombra correctamente algún color puro?		
33. ¿Sabe lo que es un círculo y lo intenta pintar?		
34. ¿Entiende las relaciones espaciales básicas: arriba, debajo, cerca, lejos?		

**Cuaderno de recogida de datos
(CRD)**

Estudio Neuro-ARAHIP

CÓDIGO DEL PACIENTE

___/___/_____

CASO NÚMERO

DATOS GENERALES.

1. Somatometría

- Peso: _____ Kg. p().
- Talla: _____ cm. p().
- Perímetro cefálico: _____ cm. p().

2. Mano dominante:

3. Enfermedades previas

4. Ingreso previos

5. ¿Continencia de esfínteres?

- SI desde:
- NO

6. Sueño:

7. Guardería/ Escolarización

8. En seguimiento por

- Neonatología
- Neurología
- Endocrinología
- Traumatología
- Cardiología
- Rehabilitación
- Digestivo
- Otros

9. Ayuda profesional

- Fisioterapia
- Terapia ocupacional
- Logopedia
- Nutrición
- Psicólogo
- Otros

10. Diagnósticos previos

11. Pruebas complementarias realizadas

12. Medicación habitual

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

1. Psiquismo

Contacto visual	Adecuado	Pobre / Nulo
Responde a su nombre	Si	No
Conoce a sus padres	Si	No
Impresiona de psiquismo adecuado	SI	No

2. Lenguaje

Palabras	<50	50-100	100-200
Hace frases	No	De 2 palabras	De 3 palabras
Entiende ordenes complejas	No	Si	
Conoce objetos/partes del cuerpo	No	4-5	>5
Identifica colores	No	1-2	4-5
Cuenta hasta 5 (solo a partir 3)	No		Si

3. Pares craneales

	normal	anormal	Describir alteración
Pupilas (II-III)			
Oftalmoparesias (III,IV,VI)			
Trigémino (V)			
Facial (VII)			
Vestibulococlear (VIII) Audición. Romber.			
IX,X. Reflejo nauseoso. Úvula.			
XI. Giro de cabeza Elevar hombro.			
XII. Lengua			

4. Tono

NORMAL	HIPOTONIA (Escala de Capmbell)	AUMENTO DEL TONO (Escala de Asworth)
	<p>0.No disminución del tono. Activo: Ajuste inmediato y rápido de postura durante el movimiento. Pasivo: Resistencia al movimiento. Puede rápidamente seguir cambios de movimiento impuestos por el examinador.</p> <p>1. Hipotonía leve. Activo: Interfiere con las contracciones de la musculatura axial, retraso en el inicio del mov. contra gravedad. Reduce velocidad de ajuste a cambios posturales. Pasivo: Completo rango de mov. pasivo. Hiperlaxitud limitada a manos, tobillos y pies.</p> <p>2. Hipotonía moderada. Activo: Disminución de tono principalmente en músculos <u>axiales y proximales</u>, interfiere con la cantidad de tiempo en la que mantiene una postura. Pasivo: Muy poca resistencia al mov. impuesto. Se encuentra menos resistencia en el mov. alrededor de las <u>articulaciones proximales</u>; hiperlaxitud en rodillas y tobillos en la toma de postura.</p> <p>3. Hipotonía severa. Activo: Inhabilidad para resistir a la gravedad. Pasivo: Ninguna resistencia al movimiento impuesto por el examinador.</p>	<p>0.No aumento del tono.</p> <p>1.Ligero aumento de la respuesta del músculo al movimiento (flexión o extensión) visible con la palpación o relajación, o sólo mínima resistencia al final del arco del movimiento.</p> <p>1+.Ligero aumento de la respuesta del músculo al movimiento en flexión o extensión seguido de una mínima resistencia en todo el resto del arco de recorrido (menos de la mitad)</p> <p>2.Notable incremento en la resistencia del músculo durante la mayor parte del arco del movimiento articular, pero la articulación se mueve fácilmente</p> <p>3.Marcado incremento en la resistencia del músculo; el movimiento pasivo es difícil</p> <p>4.Las partes afectadas están rígidas en flexión o extensión cuando se mueven pasivamente</p>

5. Fuerza (medical research council).

	0: no contrac ción	1: contracció n sin movimient o de la articulació n	2:movimie nto de la articulació n sobre el plano	3:movimie nto contra gravedad	4:movimien to contra resistencia	5:normal
Musculatur a proximal EESS	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Musculatur a media EESS	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Musculatur a distal EESS	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Musculatur a proximal EEII	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Musculatur a media EEII	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Musculatur a distal EEII	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A

D: derecha/ I: izquierda/ A: ambas.

6. Sensibilidad.

NORMAL	HIPOESTESIA (describir alteración)	HIPERESTESIA (describir alteración)

7. Reflejos miotáticos.

	0:ausentes	1:hipoactivos	2: normales	3: vivos	4:aumento de área, respuesta cloniforme
Reflejo bicipital	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Reflejo radial	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Reflejo rotuliano	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A
Reflejo aquileo	D I A	D I A	D I A	D I A	D I A

D: derecho/I: Izquierdo/A:ambos

8. Datos de afectación cerebelosa.

NO	SI
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Marcha atáxica. 2. Dismetría. 3. Temblor. 4. Hipotonía. 5. Nistagmo 6. Hipo/hipermetría 7. Disartria

9. Romber

NEGATIVO	POSITIVO
----------	----------

10. Marcha

NORMAL	ALTERADA (describir marcha)

11. Gowers

NEGATIVO	POSITIVO
----------	----------

12. DATOS DE PIRAMIDALISMO

NO	SI
	1. Reflejos exaltados 2. RCP extensor 3. Espasticidad 4. clonus

13. Parálisis cerebral infantil

NO	SI	GMFCS
	Espástica	Hemiparesia I
	Distónica	Derecha II
	Mixta	Izquierda III
		Diparesia IV
		Triparesia V
		Tetraparesia

14. Otras alteraciones

--

8.10. Aprobación del estudio por el comité de ética de investigación clínica del hospital coordinador (CEIC 1243)

 Hospital Universitario
de Burgos

Avda. Islas Baleares, 3 - 09006 BURGOS
Teléfono 947 28 18 00



Conforme del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña María Jesús Coma del Corral
Secretaría del Comité Etico de Investigación Clínica del Área de Salud
Burgos y Soria,

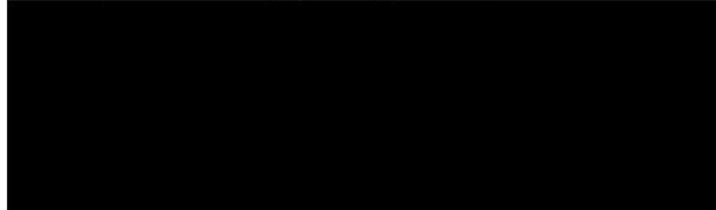
CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el estudio, titulado:
**“EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO EN LACTANTES CON
AGRESIÓN HIPÓXICO ISQUÉMICA DURANTE EL PARTO
(PROYECTO NEUR-ARAHIP)”** (Ref. CEIC 1243) y considera que:

Este Comité constata que dicho Estudio, no le es de aplicación
el Real Decreto 223/2004 de Ensayos Clínicos con Medicamentos.

El Comité se da por enterado, no formula objeciones y acepta
que el citado Estudio sea realizado en el Complejo Asistencial
Universitario de Burgos por la Dra. Montesclaros Hortigüela Saeta del
Servicio de Pediatría.

Lo que firmo en Burgos, a 20 de diciembre de 2013



 Junta de
Castilla y León
Consejería de Sanidad

8.11. Fundación Ernesto Sánchez-Villares (Nº FESV9/2014)



La Fundación “Ernesto Sánchez Villares”

CERTIFICA

Que el Proyecto de Investigación 09/2014

**“Evaluación del neurodesarrollo en lactantes con agresión hipóxico
isquémica durante el parto (Proyecto NEUR-ARAHIP)”**

Presentado por:

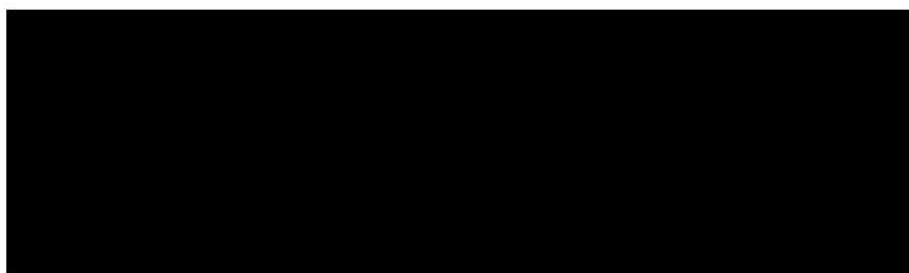
Investigador principal: M^a Montesclaros Hortigüela Saeta.

Investigadores colaboradores: Miriam Martínez-Biarge, David Conejo Moreno, Juan Arnáez Solís, Cristina Vega del Val, M^a Luisa Serrano Madrid, Elena Pilar Gutiérrez, Sonia Caserío Carbonero, M^a Pilar Jiménez Saucedo, Natalio Hernández González, Miryam Hortelano López, Leticia Castañón López, Inés Estéban Díez, M^a Teresa Prada Pereira.

Ha obtenido una **“Ayuda a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría”**, concedida por la Fundación “Ernesto Sánchez Villares” en su XVII convocatoria correspondiente al año 2014.

Ayuda concedida: 3000 €.

En Santander, a 20 de junio de 2014



DIPLOMA

El proyecto de investigación titulado

***“Evaluación del neurodesarrollo en lactantes con agresión hipóxico
isquémica durante el parto (Proyecto NEUR-ARAHIP)”***

Presentado por

María Montesclaros Hortigüela Saeta

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Burgos.

*Ha obtenido una “Ayuda a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría”
concedida por la Fundación “Ernesto Sánchez Villares” en su XVII convocatoria.*

Santander, 31 de mayo de 2014.



D. Horacio Paniagua Repetto
Presidente



Fundación Ernesto Sánchez Villares
Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León



D. Carmen Rodríguez Campos
Secretaría

8.12. Fundación Burgos para la investigación de la salud



**FUNDACION
BURGOS
POR LA INVESTIGACION
DE LA SALUD**

Unidad de Investigación
Hospital Universitario de Burgos
Avda. Islas Baleares, 3
09006 BURGOS
Telf.: 947256533 Ext. 36074
C.I.F. G-09254616

FUNDACION BURGOS POR LA INVESTIGACION DE LA SALUD

En Burgos, a 27 de enero de 2017

COMPARECEN

De una parte D. MIGUEL ANGEL ORTIZ DE VALDIVIELSO, Presidente de la Fundación Burgos por la investigación de la Salud y en representación de ella.

De otra parte, D. MARÍA MONTESCLAROS HORTIGÜELA SAETA del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Burgos, en calidad de Investigador principal del proyecto seleccionado en la Convocatoria de Ayudas a la Investigación de la Fundación Burgos por la Investigación de la salud.

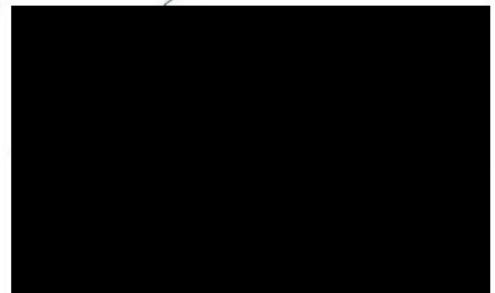
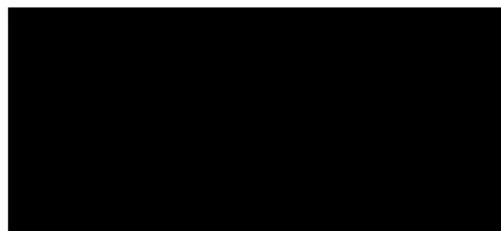
Los comparecientes se reconocen mutuamente la capacidad legal necesaria para suscribir el presente documento y a tal efecto

EXPONEN

Que a D. María Montesclaros Hortigüela Saeta, investigador principal del proyecto "*Evaluación del neurodesarrollo en lactantes con agresión hipóxico-isquémica perinatal (proyecto multicéntrico NEURO-ARAHIP)*", le ha sido concedida una ayuda de **1.000 euros** para el desarrollo de dicho proyecto.

Que aportará a la Unidad de Investigación la Memoria final como justificación de la finalización del proyecto antes del 31 de diciembre de 2017.

Y, en prueba de la conformidad, los comparecientes firman el presente acuerdo por duplicado, en el lugar y fecha del encabezamiento.



8.13. BECA 5º año de formación en Neurología Pediátrica concedida por la Sociedad Española de Neurología Pediátrica



8.14. Comunicación premio en la XL reunión anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica

