

La encefalopatía hipóxico isquémica en una unidad de cuidados intensivos

Hypoxic-ischemic encephalopathy found in an intensive care unit

Osmany Franco Argote,^I Gisela Coca Álvarez,^I Fernando Domínguez Dieppa,^{II} Daymi Andrés Amador,^I Daymara Andino Almeida^I

^IServicio de Neonatología. Hospital Materno Universitario "10 de Octubre". La Habana, Cuba.

^{II}Servicio de Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la encefalopatía hipóxico isquémica neonatal expresa sus consecuencias intensamente durante la infancia y la niñez. A pesar de los importantes avances terapéuticos, actualmente es causa de mortalidad y de discapacidad neurológica, y no es esperable que esta situación cambie sustancialmente en los próximos años.

Objetivo: caracterizar los neonatos con encefalopatía hipóxica según variables clínicas, bioquímicas y secuelas neurológicas desarrolladas.

Métodos: se desarrolló una investigación descriptiva, longitudinal, en 46 neonatos atendidos por esta complicación en el Hospital Materno Universitario "10 de Octubre", entre los años 2012 y 2015. Las variables utilizadas fueron: edad gestacional y peso al nacer, Apgar al quinto minuto de vida, valores de gasometría, evaluación neurológica y alteraciones del neurodesarrollo. Se utilizó el test de χ^2 y la dócima de comparación múltiple de proporciones de Duncan.

Resultados: más del 95 % de la muestra resultó a término. El 72 % tuvo necesidad de reanimación intensiva durante los primeros 10 minutos de vida. En la primera hora el pH de los afectados fue inferior a 7,20 y la acidemia severa se manifestó en más del 50 %. La encefalopatía hipóxica moderada fue superior al 70 %. El 91 % sobrevivió, y de estos, el 100 % tuvo algún tipo de alteración del neurodesarrollo.

Conclusiones: entre los neonatos con encefalopatía hipóxica, predominan los nacidos a término. Un número importante requiere reanimación al décimo minuto de vida y muestra acidemia de moderada a severa. Predomina evolutivamente la encefalopatía

hipóxica moderada. Los que sobreviven, tienen algún tipo de alteración del neurodesarrollo, transitoria o permanente.

Palabras clave: Apgar bajo; reanimación neonatal; encefalopatía hipóxica isquémica; alteraciones del neurodesarrollo.

ABSTRACT

Introduction: neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy intensively expresses its consequences during childhood and infancy. Despite the important therapeutical advances, it is a cause of mortality and neurological disability and this situation is not expected to change in a significant way in the coming years.

Objective: to characterize the neonates with hypoxic encephalopathy according to clinical and biochemical variables and to neurological sequelae.

Methods: a longitudinal and descriptive research was conducted in 46 neonates cared at "10 de Octubre" university maternal hospital from 2012 to 2015. The study variables were gestational age and birth weight, Apgar at the 5th minute of life, gasometry values, neurological assessment and neurodevelopmental disorders. The chi-square test and the Duncan's multiple range test were used.

Results: over 95 % of the sample were term neonates. Seventy two percent required intensive resuscitation for the first ten minutes of life. In the first hour, the Ph of patients was lower than 7.20 and severe acidemia was observed in more than 50 %. Moderate hypoxic encephalopathy was over 70 %. Ninety one percent managed to survive, but all of them had some kind of neurodevelopmental disorder.

Conclusions: among the neonates with hypoxic encephalopathy, the term newborns predominate. A significant number of them require resuscitation on the 10th minute of life and show moderate to severe acidemia. Moderate hypoxic encephalopathy progressively prevails. The survivors have some kind of neurodevelopmental disorder, either transient or permanent.

Keywords: low Apgar; neonatal resuscitation; hypoxic-ischemic encephalopathy; neurodevelopmental disorders.

INTRODUCCIÓN

Las consecuencias de la encefalopatía hipóxico isquémica neonatal (EHI) son permanentes, y se expresan intensamente durante la infancia y la niñez. A pesar del importante avance terapéutico, que constituye, la neuroprotección con hipotermia en el recién nacido, actualmente la EHI continúa siendo causa de mortalidad y discapacidad neurológica, y no es esperable que esta situación cambie sustancialmente en los próximos años.¹

La OMS señala que los recién nacidos con asfixia están predispuestos a padecer infecciones nosocomiales, alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas y EHI; y más de un millón de recién nacidos que sobreviven a esta, desarrollarán parálisis cerebral (PC), problemas de aprendizaje y otros del desarrollo.²

La incidencia es variable dependiendo de los centros de referencia. Se calcula de 1 a 1,5 % en la mayoría de ellos, porcentaje que sube a 9 en menores de 36 semanas. Es responsable del 20 % de las muertes perinatales. La incidencia aumenta en hijos de madres diabéticas y toxémicas, y también está en relación con el parto en presentación de nalgas, retraso de crecimiento intrauterino y recién nacidos posmaduros.³⁻⁵

La EHI tiene frecuente incidencia en el Hospital Materno Universitario "10 de Octubre", pero se carece de estudios que caractericen en conjunto a los recién nacidos afectados de esta entidad. Según este criterio basado en la observación, se desarrolló esta investigación, para dar basamento científico a esta apreciación empírica. Este estudio, dotará de herramientas que le ayudarán en la práctica diaria a anticiparse al evento, o a su agravamiento y desenlaces fatales, a través del perfeccionamiento de la atención integral a los recién nacidos desde un enfoque perinatólogo y emergencista, lo que constituye labor permanente y objetivo principal de los servicios de urgencias neonatales.

El objetivo es caracterizar a los recién nacidos con diagnóstico de EHI en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Materno Universitario "10 de Octubre".

MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva, longitudinal desarrollada desde el 1° de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2015.

El universo de estudio correspondió a los neonatos con diagnóstico de EHI en la UCIN. Para su selección se utilizaron criterios de expertos y la bibliografía consultada, y así quedó conformada por 46 recién nacidos.

Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta que se tratara de recién nacidos con edad gestacional al nacer ≥ 36 semanas, con al menos uno de los criterios siguientes: Apgar al quinto minuto de vida ≤ 5 , antecedente de reanimación mantenida a los primeros 10 minutos de vida, y pH $< 7,0$, o exceso de base ≤ -16 mmol/L en los primeros 60 minutos de vida; mientras que, como criterios de exclusión se consideró que fueran recién nacidos con edad gestacional ≤ 35 semanas, recién nacidos con peso $< 1\,800$ g, aquellos con diagnóstico de EHI severa que fallecieron antes de las 72 horas por hipertensión pulmonar persistente o hemorragias como complicaciones de esta, pacientes que fueron trasladados a otras instituciones por presentar malformaciones complejas o patologías quirúrgicas en las primeras 72 horas de vida, así como los recién nacidos con lesiones disruptivas o del desarrollo cerebral durante la vida fetal.

Por utilizarse en este estudio variables tanto cualitativas como cuantitativas se decidió crear variables dicotómicas o binomiales, de manera que, al construir la escala, tomaron dos posibles valores, sí= 1 y no= 0, para la presencia o no de ellas respectivamente.

Variables seleccionadas y operacionalización:

Relacionadas con la edad gestacional al nacer:

- Edad gestacional al nacer medida en semanas ≥ 36 .

Relacionadas con el peso al nacer:

- Peso al nacer > 1 800 gramos.

Relacionadas con el Apgar al quinto minuto de vida:

- Detectada al realizar el examen físico del neonato al quinto minuto de vida según puntuación Apgar ≤ 5 .

Vinculadas a reanimación en los primeros 10 minutos de vida:

- Reanimación mantenida, incluyendo intubación endotraqueal o ventilación a presión.

Relacionadas con los valores de gasometría dentro de los primeros 60 minutos de vida (muestras tomadas de uno de estos [cordón umbilical, venas, arterias o capilares], en la primera hora de vida):

- pH < 7,0
- Exceso de base ≤ -16 mmol/L.

Relacionadas con la evaluación neurológica (alteraciones de encefalopatía moderada o grave detectadas al realizar el examen físico del neonato):

- Presencia de convulsiones.
- Estado alterado de conciencia (respuesta a la estimulación disminuida o ausente).
- Tono muscular anormal (hipotonía focal o general).
- Reflejos primitivos anormales (succión débil o ausente, o reflejo de moro anormal).

Relacionadas con la aparición de alteraciones del neurodesarrollo:

- Presencia o no de alteraciones del neurodesarrollo (para este estudio se consideró cualquier grado de variación e la normalidad alcanzado por el paciente al año y a los 4 años de vida, en evaluación que se realizó al paciente en consulta de atención temprana al neurodesarrollo).

La información se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes (modelo médico 69-01), y se llevó a una planilla de recolección diseñada para la investigación, en la que se recogieron las variables objeto de estudio. Se utilizó en el procesamiento y análisis de la información a través de las herramientas estadísticas del *Excel* 2003. Se utilizó el *test* de χ^2 y la dócima de comparación múltiple de proporciones de Duncan, para un índice de confianza de 95 %, y se tomaron como significativos todos los valores de $p < 0,05$.

La investigación se realizó según los preceptos establecidos en el Código Internacional de Ética Médica y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la Declaración de Helsinki. El protocolo de la investigación, el consentimiento informado y el informe final, fueron sometidos a revisión por el Comité de Ética y el Consejo Científico del Hospital.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que en este estudio, el mayor porcentaje de los neonatos con depresión al nacer, según la edad gestacional, correspondió al grupo de 40 semanas y más (73,9 %).

Tabla 1. Distribución de los neonatos según edad gestacional

Edad gestacional en semanas (n= 46)	No.	%
36-37,6	2	4,3
38-39,6	10	21,7
40 y más	34	73,9

$\chi^2 = 62,78263$; $p < 0,001$ altamente significativo; error estándar ($\pm$) 7,37.

Significativamente, el 28,3 % de los neonatos del estudio (tabla 2), presentaron necesidad de reanimación en el décimo minuto de vida.

Tabla 2. Distribución de los neonatos con necesidad de reanimación mantenida al décimo minuto de vida

Reanimación al décimo minuto de vida (n= 46)	No.	%
Sí	13	28,3
No	33	71,7

$\chi^2 = 17,39131$; $p < 0,001$ altamente significativo; error estándar ($\pm$) 7,37.

De forma altamente significativa, el mayor porcentaje se muestra en valores de pH entre 7,0-7,20 (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los neonatos según valor del pH arterial en la primera hora de vida

Valor del pH (n= 46)	No.	%
< 7,0	7	15,2
Entre 7,0-7,20	39	84,8

$\chi^2 = 17,39131$; $p < 0,001$ altamente significativo; error estándar ($\pm$) 7,37.

Con relación al exceso de base, solo el 32,6 % de los estudiados presentó valores iguales o inferiores a -16,0 ($p < 0,001$) (tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los neonatos con depresión al nacer según valor del exceso de base (EB) arterial en la primera hora de vida

Valor del EB (n= 46)	No.	%
≤ -16,0	15	32,6
Entre -10,0 y -15,6	31	67,4

$\chi^2 = 11,13043$; $p < 0,001$ altamente significativo; error estándar ($\pm$) 7,37.

En la evaluación realizada en el estudio (tabla 5), según los criterios de *Sarnat y Sarnat*, se encontró un mayor número de pacientes clasificado como encefalopatía grado II (29), para 63 %.

Tabla 5. Distribución de los neonatos según estadios de las encefalopatías de la clasificación Sarnat y Sarnat

Signos neurológicos (n= 46)	No.	%
Grado I	11	24,0
Grado II	29	63,0
Grado III	6	13,0

$\chi^2 = 14,31522$; $p < 0,001$ altamente significativo; error estándar ($\pm$) 6,95.

En el periodo de estudio fallecieron 4 recién nacidos con el diagnóstico de asfixia perinatal, lo cual representó el 8,7 % (tabla 6).

Tabla 6. Distribución de los neonatos según la sobrevida

Sobrevida (n= 46)	No.	%
Sí	42	91,3
No	4	8,7

$\chi^2 = 62,78263$; $p < 0,001$ altamente significativo; error estándar ($\pm$) 7,37.

Al evaluar a los recién nacidos que sobrevivieron, según las alteraciones del neurodesarrollo, el total de los estudiados presentó retraso cognitivo y psicomotor, de los cuales, 5 (11,9 %), fueron diagnosticados con parálisis cerebral infantil en su evolución (tabla 7).

Tabla 7. Distribución de los neonatos según alteraciones del neurodesarrollo

Signos neurológicos (n= 42)	No.	%
Parálisis cerebral infantil	5	11,9
Déficit visual severo	2	4,7
Retraso cognitivo y psicomotor	42	100,0

$\chi^2 = 49,72542$; $p < 0,001$ altamente significativo; error estándar ($\pm$) 7,52.

DISCUSIÓN

Los resultados perinatales desfavorables en la institución donde se desarrolló la investigación, llevaron a un cambio en el protocolo de seguimiento del embarazo en vías de prolongación (41 a 41,6 semanas), con una observación más estrecha del bienestar fetal durante el trabajo de parto.

El Apgar es un parámetro clínico utilizado después el nacimiento en todas las UCIN de forma rutinaria, que permite calificar y definir las condiciones de este proceso. El valor de la medición del Apgar, extendido después de los 5 minutos, ha demostrado, el incremento de la posibilidad de parálisis cerebral en recién nacidos de peso mayor a 2 500 g con Apgar menor a 3, especialmente después de los 10 minutos, y el riesgo de fallecimiento en 60 % en los que esto se mantiene a los 20 minutos. En esta UCIN se aplican las nuevas recomendaciones en reanimación neonatal.^{6,7}

La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia disponen que el puntaje asignado durante una reanimación no es equivalente al de un recién nacido respirando espontáneamente, por lo que se propone reportar el puntaje de Apgar "expandido", indicando las medidas de reanimación administradas al momento de la asignación del puntaje.⁸ En conclusión, igual que la puntuación Apgar, solo los valores extremos predijeron resultado neurológico. La acidemia mixta debe ser especificada y merece especial atención. Por otro lado, la presencia de acidosis respiratoria como única alteración no parece ser tan ominosa (pCO_2 mayor de 60 mmHg). Se discute la hipercapnia permisiva como una forma de protección cerebral, tema aún en investigación.

Desde el punto de vista neonatal los indicadores tradicionales utilizados en el pasado para establecer el diagnóstico de asfixia perinatal (*test* de Apgar, pH de cordón umbilical y necesidad de reanimación cardiopulmonar), son inespecíficos e imprecisos, y solo identifican la probabilidad de encefalopatía, particularmente cuando se presentan concomitantemente varios marcadores, y en sus formas más graves: $pH < 7,0$, déficit de bases > -10 mEq/L y Apgar a los 5 minutos < 3 .

La acidosis metabólica secundaria a asfixia generalmente se presenta durante los primeros 30 minutos de vida. El equilibrio ácido-base se estabiliza al redistribuir la perfusión tisular. El lactato sérico medio en muestra del cordón umbilical es tan buen indicador como el pH y el exceso de base, para el diagnóstico de asfixia neonatal, y es mejor si se ajustan los valores a la edad gestacional. El lactato puede reemplazar al déficit de base como parámetro para diagnosticar la asfixia neonatal. Es un indicador

de hipoxia tisular en el período neonatal temprano, particularmente, si se relaciona con el pH sérico. Su medición, unida al pH y al exceso de base, dará más fuerza al diagnóstico de asfixia perinatal por gasometría.⁹

En la UCIN donde se realizó esta investigación no cuentan con la determinación de lactato, por lo que no se incluyó esta variable, posibilidad que hubiese sido importante, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores.

Al evaluar los grados de EHI en el recién nacido asfíctico, tenemos en cuenta que se clasifican según su severidad en grados. Grado I, son de buen pronóstico; el grado II está asociado con 20-30 % de secuelas neurológicas a largo plazo; y la afección más grave, grado III, tiene 50 % de mortalidad en el período neonatal, y de los que sobreviven, alrededor del 95 % de ellos quedan con secuelas graves.¹⁰

El paciente debe ser evaluado permanentemente, ya que el grado de encefalopatía puede ser cambiante (en relación con el pronóstico), y se recomienda para la evaluación incorporar la escala de Glasgow. La clasificación clínica de *Sarnat y Sarnat* muestra una buena correlación con mortalidad y secuelas neurológicas de forma significativa. Dentro de los fallecidos en la institución por esta causa, todos se encontraban clasificados en el estadio III de la clasificación, lo cual mostró 66,6 % de mortalidad para este grupo.

En la asfixia moderada, el riesgo de mortalidad neonatal está cerca al 3 %, pero en la severa la mortalidad es muy elevada (50-75 %), y prácticamente todos los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas. Estos resultados pueden ser modificados si tenemos en cuenta la aplicación del protocolo de hipotermia, por las probadas ventajas que ofrece a estos recién nacidos este método terapéutico. La hipotermia terapéutica para neonatos a término con EHI de moderada a grave, reduce el resultado combinado de muerte o discapacidad en el desarrollo neurológico a largo plazo a los 18 meses.¹

El tipo y la duración de la asfixia intrauterina parecen dar lugar a diferentes patrones de lesión cerebral, según han mostrado repetidamente diversos estudios con resonancia magnética nuclear (RMN) en recién nacidos con EHI. La agresión hipóxico isquémica perinatal aguda lesiona preferentemente los ganglios basales y tálamos, estructuras muy vulnerables a la EHI por su alta tasa metabólica y por su activa mielinización a la edad del término. En casos graves, el daño se extiende al tronco encefálico.¹¹

En estos niños la secuela más importante es la PC, y hasta 50-75 % de los supervivientes con lesión gangliotalámica la presentan.¹² El tipo de PC más frecuente en estos pacientes es la discinética, que se acompaña en un porcentaje significativo de casos de alteraciones motoras que producen dificultades en la alimentación y en el lenguaje hablado. El daño gangliotalámico se ha asociado también con déficits motores menores, en ausencia de PC en la edad escolar.¹³

Estos pacientes también tienen un riesgo incrementado de problemas visuales y de desarrollar epilepsia. El valor predictivo de la RMN en la EHI no parece alterarse con el uso de hipotermia terapéutica.¹⁴⁻¹⁶ Es conveniente que estos niños sean evaluados durante el primer año de vida y, posteriormente y de forma regular, por oftalmólogos pediátricos familiarizados con estas alteraciones.

No es fácil conocer el alcance de estas secuelas, especialmente en los primeros dos años de vida. Los estudios sobre la evolución de los niños tras padecer EHI, principalmente los ensayos clínicos, que han evaluado el efecto terapéutico de la

hipotermia, refieren cifras de retraso psicomotor (considerado como puntuaciones en *test* de desarrollo inferiores a las dos desviaciones estándar por debajo de la media de la población normal), en el 25-35 % de los niños con EHI moderada y grave. Estas cifras son muy similares a la prevalencia global de PC en esta población, y probablemente en muchos casos reflejen la discapacidad motora de estos niños, más que un déficit intelectual propiamente dicho. A pesar de lo anterior, el retraso cognitivo y las dificultades en el aprendizaje tras la EHI neonatal, son más frecuentes de lo que se pensaba hasta ahora, y se presentan, incluso, en ausencia de PC.¹⁷

Al contrario que la discapacidad motora, las alteraciones cognitivas parecen ser marcadamente dependientes del entorno familiar y social. El grado de educación materna, y el nivel de ingresos familiar, se han asociado a diferencias significativas en la incidencia de deficiencias neuropsicológicas durante la infancia en los niños con EHI neonatal.¹⁸ La frecuencia y el rango de los problemas de comportamiento en los niños con EHI no son bien conocidos, pero es un tema que suscita un creciente interés y preocupación.

Se han hecho grandes avances en el cuidado de los recién nacidos con EHI. El advenimiento de la hipotermia terapéutica ha constituido una terapia que minimiza los impedimentos neurológicos a largo plazo en 1 de 8 recién nacidos tratados. Sin embargo, el campo de la Neonatología y Neurología neonatal deben continuar la búsqueda de estrategias neuroprotectoras y optimización a largo plazo de la neuroplasticidad infantil.¹⁰

En el periodo de estudio hay una alta incidencia de recién nacidos a término con EHI. Un número importante requiere reanimación al décimo minuto de vida. Los valores gasométricos muestran acidemia de moderada a severa, con predominio de la encefalopatía moderada. La mayoría sobrevive, aunque, de estos, todos tienen algún tipo de alteración del neurodesarrollo, transitorio o permanente.

Agradecimientos

Los investigadores manifiestan su sincero agradecimiento a los profesores, especialistas y enfermeras del Servicio de Neonatología de la institución, por la entrega y dedicación en la atención integral de estos recién nacidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Biarge M, Blanco D, García Alix A, Salas S. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxica isquémica. *Anales de Pediatría (Barc)* [serie en Internet]. 2013 [citado 15 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/pdf/S1695403313003330/S300/>

2. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:363.
3. 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.
4. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329-38.
5. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):372-82.
6. Domínguez Dieppa F. Reanimación neonatal y la medicina basada en la evidencia. *Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]*. 2011 [citado 31 de agosto de 2016];83(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Domínguez Dieppa F. Actualización en reanimación neonatal. *Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]*. 2016 [citado 31 de agosto de 2016];88(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R and neo.n EURO. Network Trial Participants. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy. Outcomes of neo.n EURO. Network RCT. *Pediatrics*. 2010;126:771-8.
9. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico Isquémica en el Recién Nacido. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2011.
10. Escobar M, Weiss MD. Encefalopatía Hipóxico Isquémica. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):397-403.
11. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, et al. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*. 2012;130(5):878-86.
12. 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;76:2055-61.
13. Van Kooij M, Van Handel M, Nievelstein J, Groenendaal F, Jongmans MJ, de Vries LS. Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9 to 10 year old children with neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2010;157:221-7.
14. 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 randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:39-7.
15. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and

Human Development Neonatal Research Network. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:398-404.

16. Rutherford M, Biarge MM, Allsop J, Counsell S, Cowan F. MRI of perinatal brain injury. Pediatr Radiol. 2010;40(6):819-33.

17. Azzopardi D, Edwards AD. Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Semin Fetal Neonatal Med. 2010;15(5):261-9.

18. Bennet L, Tan S, Van den Heuvel L, Derrick M, Groenendaal F, Van Bel F, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. Ann Neurol. 2012;71(5):589-600.

Recibido: 12 de abril de 2017.

Aprobado: 6 de mayo de 2017.

Osmany Franco Argote. Hospital Materno Universitario "10 de Octubre". Nuestra Señora de Regla No. 52, entre Quiroga y Remedios, Luyanó, municipio 10 de Octubre. La Habana, Cuba. Correo electrónico: francos@infomed.sld.cu