

Características clínicas y del electroencefalograma de amplitud integrada en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica bajo protocolo de hipotermia corporal total

Clinical and integrated amplitude electroencephalogram characteristics of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy under the protocol of total body hypothermia

Carolina Serrano Tabares (1), Isabel Cristina Pareja Betancur (2), Karem Dayanna Gutiérrez Amaya (3), Javier Orlando Contreras Ortiz (4)

RESUMEN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es causa importante de mortalidad y discapacidad neurológica en neonatos. La evidencia sugiere que la terapia de hipotermia es capaz de impactar estos desenlaces. Este estudio se realizó con el objetivo de describir las características clínicas y las ayudas diagnósticas realizadas a recién nacidos con EHI sometidos a terapia de hipotermia corporal total con el uso de criterios preestablecidos de ingreso a la terapia, en una muestra de dos instituciones de la ciudad de Medellín.

MÉTODOS: se realizó un estudio descriptivo en el periodo 2017-2018, incluyendo la totalidad de pacientes con EHI ingresados a terapia de hipotermia.

RESULTADOS: se obtuvieron datos de 256 pacientes, con predominio masculino (182; 71,1%). Se evidenciaron fallas en el registro y subjetividad en la aplicación de los criterios de ingreso al protocolo de hipotermia en ambas instituciones. En 197 pacientes (77%) no hubo reporte de evento centinela, y el expulsivo prolongado fue considerado por los clínicos un hallazgo significativo a la hora de definir el ingreso a la terapia. Hubo, además, pacientes ingresados que no cumplieron con el criterio de APGAR ≤ 5 a los 10 minutos ($n = 136$). Los resultados sugieren la necesidad de mejorar la adherencia al protocolo de ingreso a la terapia, pero al mismo tiempo señalan la importancia del concepto del clínico a la hora de abordar cada paciente de manera individual.

PALABRAS CLAVE: asfixia neonatal; encefalopatía por hipoxia, hipotermia; puntaje de APGAR; recién nacido (DeCS)

SUMMARY

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is an important cause of mortality in the neonatal population and neurological disability. The evidence shows that hypothermia therapy is capable of impacting these outcomes. This study was carried out with the objective of describing the clinical characteristics and the diagnostic aids made to newborns with HIE undergoing total body hypothermia therapy and the use of criteria for admission to therapy in a sample of two institutions in the city of Medellín.

METHODS: A descriptive retrospective study was conducted, including all patients with HIE admitted to hypothermia therapy during 2017 and 2018.

RESULTS: The data of 256 patients (males 182; 71.1%) were obtained. There were flaws in the registry and subjectivity in the application of the entry criteria to the hypothermia protocol in both institutions. In 197 (77%) patients there was no report of sentinel event and the prolonged labour was considered by the clinicians as a significant finding when defining the entrance to the therapy. There were also admitted patients who did not

(1) Pediatra neuróloga, docente programa de especialización en Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.

(2). Residente de Pediatría Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Investigadora.

(3) Residente de Pediatría Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Investigadora.

(4) Pediatra, MSc, docente departamento de pediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Asesor epidemiológico.

meet the criterion of APGAR ≤ 5 at 10 minutes ($n = 136$). The results suggest the need to improve adherence to the protocol for admission to therapy; but at the same time, it points out the importance of the clinician's concept when dealing with each patient individually.

KEYWORDS: APGAR score; hypoxic-ischemic encephalopathy; infant, newborn; Birth Asphyxia, hypothermia (MeSH) .

INTRODUCCIÓN

La incidencia de encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) se ha estimado en 2,5, y en 5 a 10 casos por cada 1000 nacidos vivos, en países desarrollados y en vías de desarrollo, respectivamente. Se asocia con parálisis cerebral en aproximadamente 14,5% de los casos (1-3). Algunos han cuestionado el término EHI y sugieren el uso de encefalopatía neonatal dado que, por la complejidad del trastorno, no se puede asegurar en qué proporción la hipoxia o la isquemia hayan sido los mecanismos etiológicos entre toda la cascada de eventos que derivan en las secuelas neurológicas de estos niños (4-6).

Luego de que por muchos años no existiera ningún tipo de intervención para EHI, en el 2005 surgió la terapia de hipotermia terapéutica, que se encuentra soportada por más de seis metaanálisis que muestran disminución en la mortalidad, así como en algunos desenlaces neurológicos a largo plazo como déficit cognitivo y parálisis cerebral a los 18 y 24 meses (7-13). Se ha estimado un número necesario para tratar de entre seis y ocho neonatos, a fin de prevenir un caso de muerte o discapacidad grave (7,14).

Los criterios propuestos para ingresar a un neonato a terapia de hipotermia se han derivado de los estudios originales TOBY (2) y CoolCap (15), y son: encefalopatía neonatal moderada o grave en neonatos con edad gestacional ≥ 35 semanas de gestación y edad postnatal ≤ 6 horas; antecedentes de evento centinela (desprendimiento prematuro de placenta, rotura uterina, prolapso de cordón o nudo verdadero de cordón umbilical) o estado fetal no tranquilizador (registro cardiotocográfico fetal anormal); y alteración del estado al nacimiento o lo que se ha conocido como mala adaptación neonatal, bien sea APGAR ≤ 5 a los 10 minutos de edad postnatal, o los criterios bioquímicos marcadores de asfixia perinatal: pH $\leq 7,0$ y déficit de base ≥ -16 mEq/L, necesidad de ventilación mecánica durante por lo menos 10 minutos después del nacimiento o necesidad de reanimación cardiopulmonar avanzada (2,6,15).

Estos criterios, sin embargo, se han venido modificando luego de la publicación de los estudios originales, dado que se ha visto que pacientes que no los cumplen estrictamente podrían beneficiarse de la terapia. Para citar ejemplos, se ha sugerido que neonatos EHI podrían beneficiarse incluso luego de > 6 horas de nacidos (16); por otro lado, los cri-

terios bioquímicos se han hecho más laxos, con base en lo evidenciado en modelos animales con estado fetal no tranquilizador hasta ≥ 13 (17). Entre otros cambios, se ha propuesto modificar el criterio de APGAR para considerar el valor ≤ 5 al minuto 5, teniendo en cuenta que la definición de asfixia neonatal propuesta por la ACOG se realiza con el APGAR al minuto 5 y no al minuto 10; de allí que cambiar este criterio podría aumentar sustancialmente el número de pacientes que se benefician de la terapia (18). Puesto que muchos de los criterios son por su definición sometidos a la subjetividad del operador, se ha descrito que no siempre se correlacionan directamente entre sí y, sobre todo, que tienen un papel discutido como predictores de morbilidad neurológica, hasta el punto de que ninguno se considera una prueba definitiva para el diagnóstico (6,19,20).

Dado lo anterior, y con el fin de objetivar el comportamiento durante la terapia, se plantea la necesidad de hacer una monitorización estricta del estado neurológico del paciente, que sea más objetiva y que se correlacione minuto a minuto con la fisiología cerebral. Para ello se ha propuesto el uso de la oximetría de espectroscopia cerebral de infrarrojo (NIRS) (21,22), que ofrece información en tiempo real sobre el metabolismo cerebral. Aún faltan estudios para definir el impacto del monitoreo NIRS en los desenlaces de los pacientes durante la terapia de hipotermia o durante la EHI (23-25).

Por otra parte, el electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) se considera un marcador biológico valioso, ya que se correlaciona directamente con la severidad de la encefalopatía, siendo un marcador pronóstico tanto positivo como negativo en pacientes sometidos o no a terapia de hipotermia (26,27). En especial, es una herramienta indispensable para la identificación de eventos de progresión ictal, que en más de la mitad de los casos no tienen ninguna representación clínica, pero que marcan de forma negativa el pronóstico neurológico de los bebés a largo plazo (27).

En definitiva, el protocolo de la terapia de hipotermia exige un cumplimiento estricto de los criterios de inclusión; sin embargo, con el advenimiento de la experiencia en la terapia y con ella los desenlaces clínicos a largo plazo, es posible que surjan algunos cambios en los criterios de ingreso y en la monitorización durante la terapia. Por esa razón es importante describir y estudiar la forma en la que se aplican los criterios de ingreso al protocolo de hipotermia

corporal total, especialmente en el ámbito local, lo que fue el objetivo del presente estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo que incluyó todos los pacientes con EHI ingresados a terapia de hipotermia corporal total en dos instituciones de la ciudad de Medellín: el Hospital General de Medellín (HGM) y la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), durante el periodo 2017-2018. Estas dos instituciones fueron centro de referencia en dicho lapso para la ciudad de Medellín y la región, habida cuenta que recibieron nacidos de todos los municipios del departamento de Antioquia.

La CUB atendió 6500 partos durante el 2017 (28) y el HGM un total de 5100 partos (29), que en la mayoría de los casos correspondieron a partos de alto riesgo.

Según el DANE (30), durante el 2017 nacieron 76.684 niños en Antioquia y 42.702 en Medellín. Con la incidencia de EHI referenciada en la literatura, se podría estimar unos 190 casos para toda la región en ese periodo anual, un número inferior de pacientes al recolectado en este estudio.

El acceso a la información clínica fue de dos maneras: la primera, obteniendo el número de historia clínica a partir de un censo de pacientes de la unidad neonatal, y la segunda, rastreando los códigos de egreso CIE10 correspondientes a EHI. Los datos obtenidos fueron consignados en una tabla de variables en Excel 2016, por dos investigadores de forma independiente, y de allí se exportaron al programa estadístico SPSS para su análisis. A efectos de evitar errores en el registro, cada variable estaba estrictamente descrita, estandarizada y sujeta a control de error y se realizó una prueba piloto con cinco historias clínicas.

Las variables incluidas en este estudio fueron: sexo; peso; evento centinela; presencia o no de expulsivo prolongado (si la historia clínica lo refería); APGAR a los minutos 1, 5 y 10; necesidad de maniobras de reanimación avanzada durante el periodo de adaptación neonatal; presencia o no de líquido meconiado; pH y base exceso de los primeros gases reportados; concentración de calcio sérico total y magnesio sérico; tipo de crisis epiléptica; el primer trazado reportado en las primeras seis horas de registro; el NIRS cerebral y los hallazgos en la resonancia magnética.

Las variables cualitativas incluidas se describieron como frecuencias, en tanto que de las cuantitativas aquellas con distribución normal se describieron como medias, con sus respectivas desviaciones estándar. Finalmente, aquellas que no tenían distribución normal se describieron como medianas con sus intervalos intercuartílicos.

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia, así como

por el Comité de Investigaciones de los dos hospitales donde se tomaron datos. Se siguió la normatividad nacional respectiva (31). Se protegió la confidencialidad de la información de los pacientes de la muestra.

RESULTADOS

En total se recolectó información correspondiente a 256 pacientes, 152 de una de las instituciones y 104 de la otra, que corresponden al total de casos ingresados a terapia de hipotermia en los dos centros durante el periodo del estudio.

Del total de pacientes incluidos, 182 (71%) eran varones, y el peso al ingreso fue de 3015 g (DE 482). Como se observa en la tabla 1, tres cuartas partes de los pacientes no tenían evento centinela, mientras que una cuarta parte de los registros refería la presencia de expulsivo prolongado. Cerca de 20% necesitaron maniobras de reanimación avanzada para la adaptación neonatal y, aproximadamente, en uno de cada cuatro el líquido amniótico estaba meconiado. La mediana para el APGAR a los minutos 1, 5 y 10 fue de 2, 5 y 6, respectivamente. Cuatro de cada diez pacientes presentaron crisis epilépticas y solo 5% manifestaron estatus epiléptico.

La media de pH sérico fue de 7,1 (DE 0,2) y la base exceso fue de -15,1 (DE 6,7). El valor de media para el NIRS fue de 84,5 (DE 11,4). El trazado aEEG más común en las primeras seis horas de registro fue el patrón discontinuo anormal y los hallazgos en la resonancia magnética fueron normales en la mitad de los casos (tabla 2).

En los pacientes en los que se evidenció un trazado compatible con estallido supresión en el aEEG, 47% tenían un APGAR entre 0 y 4 en el minuto 5 (tabla 3).

DISCUSIÓN

Este estudio incluyó tamaño de muestra grande de neonatos con EHI, que incluso supera la estimación oficial de la incidencia para el departamento de Antioquia, debido quizá a la afluencia de pacientes de departamentos vecinos. El primer hallazgo es la deficiencia en la adherencia de los clínicos a los criterios de ingreso a la terapia de hipotermia corporal total con respecto a la propuesta de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) en ambas instituciones incluidas. El predominio del sexo masculino es concordante con la literatura publicada, la cual ha reportado que entre 53% y 64% de casos son varones (32), y se considera que el sexo es un factor de riesgo para EHI (33-38).

La gran mayoría de los pacientes evaluados no tuvo un reporte de evento centinela asociado (77%). En el grupo restante se encontró como evento centinela circular a cuello, desprendimiento placentario y prolapso de cordón. Un 25% de los pacientes tenía antecedente de expulsivo prolongado

Tabla 1. Características clínicas de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica ingresados a terapia de hipotermia corporal total

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Evento centinela	Ninguno	198	77
	Circular cordón	31	12,1
	Abruptio placenta	15	6
	Prolapso cordón	5	2
	Perdidos	7	3
Expulsivo prolongado		64	25
Necesidad de RCP avanzada		50	20
Líquido amniótico meconiado		70	27,3
		Mediana	Cuartiles (25-75)
APGAR	Minuto 1	2	(1-3)
	Minuto 5	5	(4-6)
	Minuto 10	6	(5-7)
NIRS		84,5	11,4
Tipo de crisis epiléptica en cualquier momento	Ninguna	155	61
	Sutil	29	11
	Tónica	27	11
	Automatismo	21	8
	Clónica	17	7
	Mioclónica	7	3
	Estatus epiléptico	13	5

Elaboración propia

Tabla 2. Primer registro aEEG y hallazgos en RMN cerebral

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Primer trazado aEEG reportado en las primeras seis horas de registro	Discontinuo anormal*	78	31
	Estallido supresión**	75	29
	Otra	52	20
	Actividad epileptiforme	19	7
	Dismaturidad	6	2
	Progresión ictal	2	1
Hallazgos en RMN	Normal	129	50
	Lesión GB	33	12
	Lesión SB	28	11
	Lesión corteza	24	9
	Lesión otra área	15	6

Elaboración propia

* Discontinuo anormal: amplitud mínima variable, en su mayoría < 5uv con amplitud máxima superior a 10 uv. ** Estallido supresión: actividad discontinua con una amplitud mínima sin variabilidad alrededor de 2 uv y brotes de > 25 uv.

Tabla 3. Puntaje de APGAR al minuto 5 en pacientes con estallido supresión

Apgar 0-4	%	Apgar mayor de 5	%
35	47	22	29

Elaboración propia

como evento significativo a la hora de definir el ingreso a la terapia en las historias clínicas revisadas, aun sin ser considerado un evento centinela en la literatura científica. Cuando se determinó la presencia o no de expulsivo prolongado, la revisión de la historia clínica no permitió establecer cuáles fueron los criterios empleados para definir expulsivo prolongado en cada paciente. Según los criterios vigentes del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), un expulsivo prolongado hace referencia a una duración de la segunda etapa del parto de 3 + 1 horas (una hora para analgesia epidural) para nulíparas y 2 + 1 horas (una hora para analgesia epidural) para múltiparas (39). Se podría considerar que la falta de aplicación y de uniformidad en la definición de expulsivo prolongado da lugar a un sesgo de medición que puede subvalorar o sobrevalorar la variable. La literatura ha mostrado valores de hasta un 64% de niños sin evento centinela conocido (34,40). Es posible que la diferencia en este criterio básico para definir EHI sea el resultado de un registro incompleto de información, ocasionado por el hecho de que las dos instituciones incluidas son centros de referencia y no el sitio de atención del parto.

A los pacientes ingresados se les encontró un valor de media de 6 para el puntaje APGAR al minuto 10, lo que pone en evidencia que hubo pacientes ingresados que no cumplieron con el criterio de APGAR ≤ 5 a los 10 minutos, como lo ha sugerido la SIBEN (6). Si se tiene en cuenta que todos los pacientes de la muestra desarrollaron un cuadro clínico de asfixia, lo anterior da lugar a una discusión del papel del APGAR y su corte como criterio objetivo y de utilización masiva. Por tal razón, tomar el criterio de APGAR al minuto 5 (que en nuestro estudio tuvo una media de 5), y no el del minuto 10 como está estipulado, sugeriría que el puntaje de este último estaría persistentemente bajo como se puede ver en nuestros resultados. Proponemos que se tenga en cuenta también el APGAR al minuto 5, como lo precisó la ACOG para definir la asfixia perinatal (39,41). Incluso, a la fecha nuevas publicaciones han propuesto otros puntajes APGAR, como el APGAR expandido y el combinado que utilizan los mismos elementos que el convencional e incluye las intervenciones que el paciente requiere al momento del parto, los cuales mejorarían la sensibilidad y especificidad en la predicción de asfixia al nacer (19,42-46).

Adicionalmente, el patrón estallido supresión se evidenció con mayor frecuencia en los pacientes con el puntaje APGAR < 5 a los 5 minutos que en aquellos con APGAR ≥ 5 . Como ya se mencionó, dar valor al APGAR al minuto 5 se articula de manera adecuada a la definición de asfixia perinatal dada por la ACOG, pues sugiere anomalías severas en el aEEG. Nuevamente, queda en evidencia que estos puntajes permiten una orientación objetiva del estado del paciente, pero la valoración individual que hace el clínico de cada caso es un determinante definitorio para el ingreso o no a la terapia de hipotermia. Los niveles de electrolitos reportados en nuestro estudio fueron magnesio y calcio, los pacientes al ingreso del protocolo tenían un calcio sérico con valores heterogéneos, pero ninguno necesitó reposición urgente por hipocalcemia como sí lo han mostrado otras publicaciones (41,47,48). El ion magnesio no mostró alteración alguna.

La frecuencia encontrada en nuestra muestra respecto a la necesidad de maniobras de reanimación avanzada en la adaptación neonatal (20%) duplica el 11% reportado por la literatura (33), resultado que pudo ser condicionado por la mayor gravedad de los casos que se atienden en los dos centros incluidos al tratarse de lugares de referencia para la atención obstétrica de alto riesgo, sumado a la alta frecuencia de embarazos sin atención prenatal adecuada (49).

La presencia de líquido amniótico con meconio no pudo ser medida con la gradación correspondiente, situación que limita el análisis, dado que la literatura define que es el meconio grado III es el que realmente sería un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía (50,51).

En cuanto a la crisis epilépticas, se evidenció un valor cercano a lo reportado en estudios previos: un 39,5% de los pacientes en hipotermia las presentaron (16, 52); sin embargo, dicha variable está sometida a la subjetividad del clínico que las describe (53). Por otra parte, el NIRS es un método que hasta ahora la literatura muestra útil, pero en nuestro estudio la pequeña proporción de pacientes impidió encontrar datos que dieran pie para llegar a conclusiones al respecto.

Dentro de las fortalezas del estudio se puede resaltar el número de pacientes incluidos, que puede considerarse una muestra representativa de este fenómeno clínico, y la

estandarización realizada para la medición de las variables. En contraste, es una debilidad el diseño retrospectivo, pues supone dificultades al momento de obtener toda la información, sumado a que como ambos centros eran sitios de referencia, en muchas ocasiones no se contaba con todos los datos de cada paciente con exactitud. Como debilidad debe señalarse la falta de un seguimiento de los casos para evaluar los desenlaces a corto y mediano plazo.

CONCLUSIONES

El estudio pone en evidencia la subjetividad de los clínicos al momento de ingresar los pacientes a la terapia de hipotermia. De esta manera, es importante que los profesionales encargados de indicar la terapia accedan a estos resultados y consideren el impacto de fallar en la escogencia de los pacientes candidatos a la terapia.

Queda en evidencia además que es necesario aumentar la rigurosidad a la hora de registrar la información relacionada con la atención del parto y los eventos perinatales, ya que esto permitiría mejorar la escogencia de los pacientes que realmente son candidatos para recibir la terapia.

Finalmente, es indispensable el uso de herramientas diagnósticas tempranas, especialmente, el aEEG y el NIRS, cuyas anomalías son objetivas y pueden ayudar a mejorar las discrepancias en la elección de los pacientes.

NIRS es un método que hasta ahora la literatura muestra útil, pero en nuestro estudio la pequeña proporción de pacientes impidió encontrar datos significativos, por lo que hace falta una muestra mayor.

Agradecimientos

Agradecemos a la Clínica Universitaria Bolivariana, al Hospital General de Medellín y a la doctora Laura Fernanda Niño Jaimes, pediatra vinculada a esta segunda institución, quien colaboró con la obtención de la base de datos.

Responsabilidades éticas y conflicto de interés

Los autores declaran que han seguido los protocolos de cada institución a cabalidad con el fin de proteger la confidencialidad de los datos de los pacientes. Además, declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):587-95.
2. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2008;8:17.
3. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Ptes_Asfix.pdf
4. 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.
5. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr.* 2007;166(7):645-54.
6. Lemus-Varela ML, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *NeoReviews.* 2016;17(9):e554-7.
7. 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(1):CD003311.
8. 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:c363.
9. 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.
10. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiser-skas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018. Dec 19. pii: fetalneonatal-2018-315711.
11. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(10):951-8.
12. Elshorbagy HH, Azab AA, Kamal NM, Barseem NF, Bassiouny MM, Elsayed MA, et al. Value of electroencephalographic monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Pediatr Neurosci.* 2016;11(4):309-15.
13. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK--analysis of national data. *PLoS One.* 2012;7(6):e38504.
14. 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.
15. 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.
 16. 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.
 17. Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy in infants > or =36 weeks. *Early Hum Dev.* 2009;85(10 Suppl):S49-52.
 18. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. *Pediatrics.* 2015;136(4):819-22.
 19. Martínez Biarge M. Morbilidad perinatal y neurológica asociada a los eventos centinela. Tesis doctoral: Universidad Autónoma de Madrid; 2008. Disponible en https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/6183/37603_mart%C3%ADnez_biarge_miriam.pdf?sequence=1
 20. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c1471.
 21. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(3):164-72.
 22. Garvey AA, Dempsey EM. Applications of near infrared spectroscopy in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(2):209-15.
 23. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ.* 2015;350:g7635.
 24. Alderliesten T, Dix L, Baerts W, Caicedo A, van Huffel S, Naulaers G, et al. Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatr Res.* 2016;79(1-1):55-64.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. UPB. Agencia de Noticias Universidad Pontificia Bolivariana. 2019. Disponible en: www.upb.edu.co/es/noticias/clinica-universitaria-bolivariana-acreditada-en-salud-por-icontec
 29. Hospital General de Medellín. Informe de gestión plan de desarrollo 2012-2015. Disponible en: www.hgm.gov.co/images/PDF/gestion-institucional/2016/informe-de-gestion-plan-de-desarrollo-2012-2015.pdf
 30. DANE. Estadísticas nacimientos 2017. Disponible en www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2017.
 31. Londoño JL, Alvarado EJ, Casas JV, Rosselli D. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
 32. Gutiérrez MA, Uribe AF, Tabares CS. Sepsis and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neurol Stroke.* 2016;4(2):00124.
 33. Namusoke H, Nannyonga MM, Ssebunya R, Nakibuuka VK, Mworozzi E. Incidence and short term outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in a Peri Urban teaching hospital, Uganda: a prospective cohort study. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2018;4:6.
 34. Parker SJ, Kuzniewicz M, Niki H, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in a US birth cohort. *J Pediatr.* 2018;203:163-9.
 35. Yang SH, Perez E, Cutright J, Liu R, He Z, Day AL, et al. Testosterone increases neurotoxicity of glutamate in vitro and ischemia-reperfusion injury in an animal model. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(1):195-201.
 36. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362(6):529-35.
 37. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C, Fauconnier J, Johnson A, McManus V, et al. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child.* 2005;90(5):474-9.
 38. Peelen MJ, Kazemier BM, Ravelli AC, De Groot CJ, Van Der Post JA, Mol BW, et al. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(9):1034-41.
 39. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):179-93.
 40. Zuluaga RC, Serrano TC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and hypothermia therapy: solving questions about monitoring and prognosis. *Neonat Pediatr Med* 2017;3:125.
 41. Persson M, Razaz N, Tedroff K, Joseph KS, Cnattingius S. Five and 10 minute Apgar scores and risks of cerebral palsy and epilepsy: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2018;360:k207.
 42. Dalili H, Nili F, Sheikh M, Hardani AK, Shariat M, Nayeri F. Comparison of the four proposed Apgar scoring systems in the assessment of birth asphyxia and adverse early neurologic outcomes. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122116.
 43. 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.
 44. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, Jacobs S, Perlman JM. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):F102-5.
 45. Lie KK, Grøholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ.* 2010;341:c4990.
 46. Papile LA. The Apgar score in the 21st century. *N Engl J Med.* 2001;344(7):519-20.
 47. Prempunpong C, Efanov I, Sant'Anna G. Serum calcium concentrations and incidence of hypocalcemia in infants with

- moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy: Effect of therapeutic hypothermia. *Early Hum Dev.* 2015;91(9):535-40.
48. Thakur J, Bhatta NK, Singh RR, Poudel P, Lamsal M, Shakya A. Prevalence of electrolyte disturbances in perinatal asphyxia: a prospective study. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):56.
49. DANE. Dirección de censos y demografía. Estadísticas vitales-EEV cifras definitivas año 2017. Disponible en: www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/cifras-definitivas-2017.pdf
50. Hayes BC, McGarvey C, Mulvany S, Kennedy J, Geary MP, Matthews TG, et al. A case-control study of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn infants at >36 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):29.e1-e19.
51. Veerendra Mehar NA, Abhishek Agarwal, Dubey N, Kumawat H. Meconium-stained amniotic fluid as a potential risk factor for perinatal asphyxia: A single-center experience. *J Clin Neonatol.* 2016;5(3):157-61.
52. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, Ferrer-Rogers A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology.* 2002;58(4):542-8.
53. Silverstein FS. Do seizures contribute to neonatal hypoxic-ischemic brain injury? *J Pediatr.* 2009;155(3):305-6.