





www.scielo.cl

Andes pediatr. 2021;92(6):831-837 DOI: 10.32641/andespediatr.v92i6.4024

ACTUALIDAD

Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Juan Fasce^{a,b}, José Manuel Novoa^c, Paulina Toso^d, Alfredo García-Alix^{b,e}

^aUniversidad de Concepción. Hospital Clínico Regional Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile

^bFundación NeNe. Madrid, España Facultad de Medicina, Clínica Alemana de Santiago/Universidad del Desarrollo. Hospital Padre Hurtado. Santiago, Chile

descuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Hospital Clínico Red de Salud UC- Christus. Santiago, Chile

^eUniversidad de Concepción. Concepción, Chile

Recibido: 31 de agosto de 2021; Aceptado: 21 de octubre de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La hipotermia terapéutica es el tratamiento estándar de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica neonatal. Actualmente podemos optimizar sus resultados mediante su inicio precoz, un adecuado manejo intensivo neonatal, neuromonitoreo de rutina, sedación correcta, control con neuroimagen y cuidado centrado en la familia.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este artículo ofrece una actualización en los alcances clínicos de esta terapia, con énfasis en la problemática detectada en nuestra región. Se menciona la nueva escala para evaluación de Encefalopatía y se propone realizar una base de datos actualizada nacional.

Resumen

La hipotermia terapéutica (HT) es el tratamiento estándar de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) neonatal desde hace más de una década. Esta terapia ha sido uno de los tratamientos mejor estudiados en la medicina neonatal, pasando desde modelos preclínicos a la aplicación en el paciente. Su implementación se ha acompañado del desarrollo de la neuromonitorización, la neurología neonatal como un área de conocimiento específico y de la intensa búsqueda de nuevas estrategias neuroprotectoras. Este artículo ofrece una actualización en los alcances clínicos de esta terapia, con énfasis en la problemática de nuestra región geográfica. Además, se revisan algunas estrategias adicionales que pueden mejorar la eficacia terapéutica de la HT, así como los aspectos controvertidos en su aplicación y algunas perspectivas de futuro en la atención de los neonatos con EHI.

Palabras clave:

Asfixia Perinatal;
Daño Cerebral;
Encefalopatía
Hipóxico-Isquémica;
Hipotermia
Terapéutica;
Neonatología

Correspondencia: Juan Antonio Fasce antoniofascecasanueva@gmail.com

Abstract

Therapeutic hypothermia (TH) has been the standard treatment for neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE) for more than a decade. This therapy has been one of the best studied treatments in neonatal medicine, moving from preclinical models to patient application. Its implementation has been accompanied by the development of neuromonitoring, neonatal neurology as a specific area of expertise, and the intense search for new neuroprotective strategies. This article provides an update on the clinical scope of this therapy, with emphasis on the problems of our geographic region. In addition, some additional strategies that can improve the therapeutic efficacy of TH are reviewed, as well as controversial aspects in its application and some future perspectives in the care of neonates with HIE.

Keywords:

Perinatal Asphyxia; Brain Damage; Hypoxic-Ischemic Encephalopathy; Therapeutic Hypothermia, Neonatology

Introducción

La EHI es el síndrome clínico de gravedad variable que resulta de la asfixia perinatal, siendo la principal causa de muerte y discapacidad neurológica permanente en el RN a término o casi término. Esta patología afecta entre 0,7 a 1,2 millones de niños cada año en el mundo¹, representa el 23% del total de la mortalidad infantil y es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de parálisis cerebral en la niñez². Tras la prematuridad, la EHI es la patología neonatal que conlleva un mayor número de años de vida perdidos (YLLs), años de vida ajustados por discapacidad (DAYLYs) y años de vida vividos con discapacidad (YLDs)³. Este impacto en la salud infantil, junto con las implicaciones sociales y legales asociadas, hacen que esta patología sea un importante problema de salud pública.

La incidencia de la EHI es variable según el nivel socioeconómico de los países; en Europa afecta aproximadamente a 1 de cada mil nacidos a término, pero las tasas son más altas y variables en el ámbito latinoamericano¹. Los escasos datos disponibles de Chile estiman una incidencia global entre 4 y 6 casos por mil nacidos vivos y cuando se consideran solo los casos moderados o graves, de 2 a 3 por mil⁴. Estas diferencias abismantes, indican la necesidad de seguir insistiendo en la prevención. Nos parece que se deberían implementar y auditar los protocolos de control prenatal, ejecutar las medidas estandarizadas de control del bienestar fetal durante el trabajo de parto que es donde ocurren la mayor parte de los eventos hipóxicos agudos fetales. Esta experiencia ha sido exitosa para reducir la incidencia de EHI de 4,75 a 1,46 por mil nacidos vivos en un hospital público chileno⁵. Este hecho ilustra la necesidad de disponer de guías nacionales que orienten la atención a nivel del periodo preparto y también del parto si queremos disminuir la incidencia de EHI5.

Antecedentes y realidad local

Durante la década final del siglo XX, diversos estudios preclínicos mostraron que la hipotermia cerebral iniciada alrededor de las 6 horas tras la agresión hipóxico-isquémica reducía sustancialmente el daño y mejoraba la recuperación. De aquí que durante la primera década del siglo XXI se realizasen varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en RN con EHI moderada-grave. Estos mostraron que la reducción de la temperatura corporal en 3 a 4°C mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, iniciado antes de las 6 h de vida y mantenido durante 72 h, reducía la mortalidad y la discapacidad mayor en los niños con EHI que sobrevivían al periodo neonatal⁶. La eficacia y la seguridad de la HT fue ratificada en diversos metanálisis (NNT entre 6-9) y desde entonces es el tratamiento estándar de la EHI7.

En Chile, el inicio de la HT data de hace más de 15 años⁸, estableciéndose un consenso por la Rama de Neonatología sobre el manejo integral del neonato con EHI en el año 2012⁴. No obstante, en nuestro país desconocemos cual es la implementación de la HT en los hospitales de mayor complejidad a nivel estatal y privado, tampoco sabemos cuál es la real incidencia de asfixia neonatal en los diferentes centros de salud en Chile. Por esta razón nos parece de vital importancia contar con una base de datos actualizada en Chile sobre EHI y en general de resultados neonatales.

Mejorando la eficacia de la HT

Aún, cuando la HT en la EHI confirma el concepto y la factibilidad de la neuroprotección, solo reduce el riesgo absoluto de muerte o discapacidad mayor en aproximadamente un 15% (de 61% a 46%), lo que significa que casi la mitad de los bebés mueren o sobreviven con discapacidad a pesar del tratamiento con HT.

El desafío actual es mejorar estos resultados y conseguir reducir las tasas de muerte y discapacidad asociados a esta condición.

Los estudios preclínicos, determinaron que la HT ofrece una mayor neuroprotección cuando se inicia inmediatamente después de la agresión y se estima que la ventana terapéutica es de aproximadamente 6 horas, aunque este periodo varía según la gravedad de la agresión. El momento de inicio de la HT parece correlacionarse con los desenlaces; cuando se inicia dentro de los primeros 180 minutos de vida los resultados motores son mejores que cuando se inicia entre 180 y 360 minutos tras el nacimiento⁹. Estos datos indican que la EHI es una urgencia tiempo-dependiente tanto en su diagnóstico como en el inicio del tratamiento. Y, por tanto, una forma eficaz de mejorar los resultados del tratamiento es establecer de forma precoz la gravedad de la EHI e iniciar lo antes posible la HT.

La categorización de la gravedad, dentro de las primeras 6 h de vida, se realiza utilizando escalas clínicas de graduación. La mayoría de las escalas son nominales y establecen 3 categorías de gravedad: leve, moderada o grave. Aunque parecen categorías uniformes, realmente estas no recogen la complejidad y amplitud de la disfunción neurológica y cada categoría puede incluir una amplia expresión de gravedad. Una limitación adicional de las diferentes escalas nominales es la ausencia de estandarización tanto de las maniobras para los diferentes ítems que las constituyen como de las posibles respuestas. Ello dificulta la homogeneidad en las clasificaciones de la gravedad en las primeras seis horas de vida y, particularmente dificulta diferenciar entre EHI leve o moderada. Con el fin de disponer de un esquema de evaluación clínica bien estandarizado y apoyado en la electroencefalografía de amplitud integrada, recientemente se ha desarrollado y testado una escala puntuada que refleja la gravedad de la EHI¹⁰. Con esta escala, la puntuación global se correlaciona bien con la gravedad de la EHI y con el daño apreciado en RM y la evolución de los pacientes10.

La efectividad de la HT en la práctica clínica actual parece ser mejor que la apreciada en los primeros ECA¹¹. Posiblemente este hecho responda al control exhaustivo actual de factores potencialmente agravantes de la agresión hipóxico-isquémica antes y durante la HT, como son: hipertermia, hipoglucemia, hipocarbia e hiper/hipoxia en las primeras horas. Al conjunto de acciones encaminadas al control de estos factores comorbidos lo denominamos cadena de neuroprotección cerebral y consideramos que es un pilar fundamental para optimizar la neuroprotección¹².

Una parte de los neonatos que desarrollan EHI nacen en hospitales de baja complejidad y su traslado a centros terciarios que pueda ofrecerles HT es obligado. Ello condiciona la necesidad de comenzar a enfriar de forma pasiva (retirando las fuentes externas de calor) tan pronto como sea posible tras el nacimiento, y mantener el enfriamiento durante el transporte del neonato hasta su llegada al centro terciario. La transferencia puede hacerse en hipotermia pasiva, sin embargo, un 22% de los neonatos llegan al centro de destino con la temperatura superior a la establecida como objetivo (33,5°C) y un 16% presentarán sobreenfriamiento la Dado el gran número de neonatos con EHI que precisan traslado a un centro receptor con programa de HT, es preciso disponer de protocolos de traslado estandarizados y tratar de contar con equipos de enfriamiento servocontrolado específicos para el transporte.

Una cuestión reiteradamente planteada es si enfriamientos más prolongados o más profundos pueden mejorar los resultados. Aunque la duración de 72 horas y la profundidad del enfriamiento (33°C a 34°C) se basó en estimaciones de estudios preclínicos, enfriamientos más largos y profundos no parecen conseguir mejores desenlaces y si una mayor morbilidad sistémica¹⁴.

No está claro si la sedación para mitigar la respuesta al dolor o el estrés durante la HT mejora la eficacia terapéutica, pero estudios preclínicos mostraron que el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la HT. En un ECA europeo se apreció una mejoría de la eficacia terapéutica de la HT frente a los resultados observados en estudios previos (NNT de 4 frente a 6-9) y esta mejoría se atribuyó a que todos los neonatos tratados con HT fueron sedados¹⁵. Un estudio reciente prospectivo que examinó el efecto de la administración de opioides (morfina o fentanilo) sobre el neurodesarrollo en 282 neonatos con EHI tratados con HT, no apreció asociación entre la dosis acumulativa y el desenlace motor, cognitivo o en el lenguaje a los 18-24 meses de edad16. No obstante, en el presente desconocemos la idoneidad del fármaco y las dosis farmacológicas a utilizar en las diferentes fases: enfriamiento, mantenimiento, recalentamiento, y tampoco disponemos de escalas adecuadas o herramientas neurofisiológicas para valorar el malestar asociado al enfriamiento. En el presente se considera que la Dexmedetomidina, un agonista de los adrenoreceptores alfa 2, fármaco sedante con potenciales efectos neuroprotectores y que compromete menos la función respiratoria y la motilidad intestinal, puede ser una alternativa atractiva frente a los opiáceos. Sin embargo, este fármaco puede agravar la inestabilidad cardiovascular asociada a la EHI y antes de su incorporación precisamos más estudios. En resumen, en la espera de más evidencia, el conjunto de información disponible nos lleva a recomendar la sedación del neonato en HT con opiodes por el imperativo ético de reducir el disconfort/estrés inherente al enfriamiento.

Indicaciones controvertidas de HT

En la práctica clínica, más de un 22% de neonatos enfriados no cumple los rigurosos criterios de inclusión de los ECA en los que se fundamenta la evidencia actual¹⁷. Así, la HT ha sido aplicada en neonatos con más de 6 horas de vida, en pretérminos tardíos (34-36 semanas de EG), en neonatos con sangrado intraextracraneal asociado a traumatismo obstétrico y en el colapso postnatal, condiciones que no entraron en los ECA que establecieron la eficacia y seguridad de la HT. Estos casos reciben la HT como medicina compasiva y debido a la dificultad de realizar ECAs con números adecuados y al tiempo necesario para establecer el desenlace neurológico (18 a 24 meses). va a ser difícil establecer el beneficio de la HT en estos casos. En este desafío, la estrategia de estudios "proof-of-concept" que utilizan biomarcadores de daño isquémico robustos con alta capacidad predictiva, como es la espectroscopia de resonancia magnética (relación entre lactato y NAA) o marcadores bioquímicos en sangre o LCR, puede permitir acceder a datos de eficacia de forma más rápida y con un menor número de pacientes.

Los pacientes con Síndrome Aspirativo Meconial (SAM) se acompañan con frecuencia de asfixia neonatal, distrés respiratorio con hipertensión pulmonar (HTP) e incluso infección connatal. La HTP y la infección pueden ser contraindicaciones relativas de la HT. En estos pacientes existe el temor de que la HT pudiera agravar la dificultad respiratoria y precipitar la necesidad de Soporte Extracorpóreo con Membrana de Oxigenación (ECMO) y con ello aumentar el riesgo de secuelas neurológicas. El ECA NEST testeó el uso HT por 48-72 horas en neonatos que requirieron ECMO por distintas causas, mostrando que, si bien no fue efectiva en disminuir las secuelas neurológicas, no aumentó las complicaciones hemorrágicas, las cuales son las más temidas en el escenario de EHI18. La decisión de aplicar o suspender la HT en niños con EHI e HTP debería ser realizada de forma individualizada (caso a caso) y tomada junto con el centro de derivación ECMO.

Un 16% de los neonatos con EHI leve presenta puntuaciones cognitivas menores de 85%, por lo que se ha planteado la posibilidad de incluirlos en los programas de HT¹⁹. Sin embargo, la HT no está exenta de dificultades, complicaciones, y estrés en el recién nacido, así como aumento de los costos y distorsión de la dinámica familiar. Por otro lado, no sabemos si la sedación y enfriamiento durante tres días pueden conllevar efectos nocivos. Por ello la eficacia neuroprotectora de la HT en la EHI leve está siendo investigada y es de esperar respuesta en los próximos años. Con la evidencia actual, se sugiere seguimiento de los casos leves hasta los 7 años.

No es infrecuente que un neonato con EHI mode-

rada o grave no reciba tratamiento con HT antes de las 6 horas de vida. Diversos factores y circunstancias pueden conducir a este retraso; no reconocimiento de la gravedad de la EHI en las primeras horas, necesidad de transporte a un centro terciario, no disponibilidad de dispositivos de hipotermia o grave inestabilidad del paciente. El inicio tardío de la HT genera dudas por cuanto teóricamente estamos fuera de la ventana terapéutica. Sin embargo, un estudio reciente ha mostrado que el inicio de la HT entre 6 y 12 h puede tener efectos terapéuticos en los neonatos con EHI moderada, pero no así en aquellos con HIE grave²⁰. Otro estudio, ha señalado la probabilidad de algún efecto terapeútico aun cuando es iniciada entre las 6 y las 24 horas²¹. En espera de más evidencia, la HT puede ser considerada en el paciente con EHI moderada con menos de 12 horas de vida.

La indicación de HT en los prematuros menores de 36 semanas de gestación genera preocupación, ya que la hipotermia puede conllevar efectos adversos secundarios más marcados, que hacen temer una mayor propensión en estos pacientes a desarrollar hemorragia intracraneal, infecciones nosocomiales y una peor oxigenación. En dos estudios observacionales, la aplicación de HT en menores de 35 semanas de gestación se asoció a complicaciones más marcadas y lesiones cerebrales más frecuentes y graves, particularmente alteración de la sustancia blanca y lesión del cerebelo^{22,23}. Estos datos desalentadores refuerzan la necesidad de ECAs antes de generalizar esta intervención terapéutica neuroprotectora en los nacidos pretérmino menores de 35 semanas. Como estos efectos nocivos no parecen apreciarse en los pretérminos de 36 y 35 semanas nosotros consideramos la HT en estos pacientes.

Los profesionales involucrados en la atención de los recién nacidos con EHI se enfrentan a la tarea de estimar y aportar información pronóstica a la familia de estos pacientes. Tradicionalmente el pronóstico estaba asociado a la gravedad clínica de la EHI. Con la HT esto se mantiene, pero adquieren relevancia la magnitud y rapidez de recuperación del voltaje en el electroencefalograma de amplitud integrada o en el EEG convencional y también la gravedad y extensión de las lesiones cerebrales en los estudios de neuroimagen, particularmente con la resonancia magnética cerebral.

Atención centrada en la familia durante la Hipotermia Terapéutica

Uno de los pilares de la atención integral al recién nacido con EHI tratado con HT es la atención individualizada a la familia. El nacimiento y la hospitalización de este paciente es una experiencia estresante y traumática para la familia. La imagen del recién nacido

rodeado de tecnología, el miedo a su muerte y la incertidumbre sobre el pronóstico, son factores que provocan en los padres sentimientos de culpa, tristeza y desesperanza²⁴. Asimismo, la separación, la dificultad para sostener al recién nacido en sus brazos y participar de su cuidado durante la hipotermia terapéutica, son identificados por los padres como elementos que perturban el establecimiento del vínculo y dificultan el desarrollo del rol materno-paterno, impactando negativamente en su bienestar emocional. Minimizar el estrés y promover el bienestar emocional de la familia durante la hospitalización del recién nacido tratado con HT contribuye a favorecer el equilibrio mental de los padres y a un mejor afrontamiento de la enfermedad y las posibles secuelas²⁵. En este sentido, es relevante implementar estrategias tempranas para lograr estos efectos. Poder sostener a su hijo en los brazos si se encuentra estable, y la participación en su cuidado, son intervenciones decisivas para facilitar el desarrollo del vínculo y la conexión emocional recíproca²⁶. Otros recursos tales como; comunicación empática con los profesionales, transferencia de información ajustada a las necesidades individualizadas de cada familia y la utilización de recursos escritos que aborden de una forma sencilla y didáctica la enfermedad, el tratamiento, la atención y el pronóstico, ayudan a situarlos en la realidad de su hijo, a mitigar sus miedos y les permiten un mejor afrontamiento de esta grave enfermedad²⁷.

Seguimiento

Las secuelas de la EHI pueden ser permanentes y expresarse más adelante durante la infancia y la niñez. De mucha ayuda es contar con una neuroimagen previo al alta hospitalaria, para que el equipo neuro rehabilitador pueda guiar adecuadamente las terapias. Por ello, todos los niños con EHI y sus familias necesitan ser incluidos en programas de seguimiento multidisciplinarios y con un enfoque integral, idealmente hasta los 7 años de edad.

Nuevos tratamientos

Diversas terapias que actúan en uno o varios de los procesos fisiopatológicos involucrados en la génesis del daño cerebral hipóxico-isquémico, como son: el estrés oxidativo, la neuro excitotoxicidad, la inflamación y la apoptosis, han sido estudiadas en modelos animales y disponemos de pequeños estudios, principalmente de factibilidad en neonatos humanos. Entre las terapias más prometedoras destacan algunas moléculas endógenas como son la eritropoyetina, la melatonina, el cannabidiol y las células madre²⁸. Todas estas molé-

culas son producidas por nuestro organismo y participan en la respuesta de defensa del organismo contra la agresión hipóxico-isquémica. Las terapias con moléculas endógenas aumentan la respuesta neuroprotectora natural y todas han mostrado eficacia terapéutica de forma consistente en modelos de agresión hipóxico-isquémica en animales. Sin embargo, ninguna de estas terapias se ha incorporado a la práctica clínica ante la ausencia, en el presente, de ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño y un seguimiento a largo plazo adecuados.

Otras terapias como sulfato de magnesio, monosialogangliosidos, topiramato y alopurinol han sido testados como coadyuvantes a hipotermia o terapias endógenas y aún cuando han mostrado potencial utilidad, se precisan más estudios antes de ser incorporados como estrategias terapéuticas²⁹. El gas Xenón, que en animales parecía una terapia prometedora, desafortunadamente no mostró eficacia terapéutica al ser aplicada a recién nacidos humanos³⁰.

Perspectivas de futuro

Aún cuando en los últimos quince años, tras la incorporación de la HT, ningún otro tratamiento se ha incorporado a nuestro arsenal terapéutico, es de esperar que alguna de las terapias mencionadas, particularmente alguna de las moléculas endógenas, muestre neuroprotección sinérgica o aditiva con la HT y se incorpore a la práctica clínica en un futuro próximo. La incorporación de una neuromonitorización combinando el electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) y la oximetría cerebral (rSCO2) puede ser particularmente útil para ayudar a mejorar la atención del neonato con EHI en tratamiento con HT. Un aspecto de enorme relevancia para el futuro, es la caracterización de perfiles individuales de respuesta a la agresión hipóxico-isquémica y examinar si estos son responsables de la heterogeneidad entre pacientes³¹.

Conclusión

La HT es el tratamiento estándar de la EHI perinatal, pero aún con esta terapia casi un 50% de los recién nacidos con EHI moderada o grave presentan evolución adversa: muerte o discapacidad mayor. Por ello, además de la necesidad de investigación clínica en nuevas estrategias terapéuticas, es preciso implementar avances en el abordaje terapéutico de esta entidad. En este sentido, el control estricto de factores comórbidos en las primeras horas de vida, tales como mantener óptima hemodinamia y homeostasis, el neuromonitoreo de rutina, la sedación de estos neonatos en HT y el

inicio temprano de la misma pueden ayudar a mejorar los resultados actuales. El modelo de atención individualizada centrado en la familia ha de ser incorporado al cuidado de estos pacientes. Una estricta política local de prevención de la hipoxia neonatal aguda continúa siendo una medida fundamental para disminuir la car-

ga de secuela y mortalidad secundaria a asfixia peri-

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: Global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull. World Health Organ.* (2005).
- Paneth N, Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia. An epidemiologist overwiew. Am J Obstet Gynecol. 1983;147:960-6.
- Newton CR. Global burden of pediatric neurological disorders. Semin Pediatr Neurol. 2018;27:10-5.
- Novoa JM, Milad M, Fabres J, et al. Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxicoisquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83, (5): 492-501.
- Novoa JM, Santos M, Latorre R, et al. ¿Es posible disminuir la Incidencia de Encefalopatía Hipóxico Isquémica? Rev Chil Obstet Ginecol 2017; 82, (1):51-7.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. New E J Med. 2005;353: 1574-84.
- 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.
- González L, Hernán, Toso M, et al. Tratamiento de la asfixia perinatal con hipotermia corporal total: Caso clínico. Rev Chil Pediatr 2005; 76(3):275-80.
- Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. Neonatology. 2013;104(3):228-33.
- Garcia-Alix A, Arnaez J, Arca G, et al. Development, Reliability, and Testing of a New Rating Scale for Neonatal Encephalopathy. J Pediatr. 2021 Apr 20:S0022-3476(21)00324-3. doi: 10.1016/j. jpeds.2021.04.003. Epub ahead of print. PMID: 33857465.
- 11. Garfinkle J, Sant'Anna GM, Wintermark P, et al. Cooling in the real world: therapeutic hypothermia in hypoxicischemic encephalopathy. Eur J Paediatr

- Neurol. 2013;17(5):492-7. doi: 10.1016/j. ejpn.2013.03.006. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23603010.
- Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, Lubián-López S; Grupo de Trabajo ESP-EHI. [Care of the newborn with perinatal asphyxia candidate for therapeutic hypothermia during the first six hours of life in Spain]. An Pediatr (Barc). 2018;89(4):211-21.
- Carreras N, Alsina M, Alarcón 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.
- 14. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of depth and duration of cooling or deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. IAMA. 201;312(24):2629-39.
- Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R; neo.nEURO.network Trial. Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. Pediatrics. 2010;126:e771-8. doi: 10.1542/peds. 2009-2441. Epub 2010 Sep 20.
- Gundersen JK, Chakkarapani E, Jary S, et al. Morphine and fentanyl exposure during therapeutic hypothermia does not impair neurodevelopment. EClinicalMedicine 2021; https://doi. org/10.1016/j.eclinm.2021.100892.
- 17. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria short- and long-term outcomes. Acta paediatrica.2015;104:138-45.
- Field D, Juszczak E, Linsell L, et al; NEST Study Collaborative Group. Neonatal ECMO study of temperature (NEST): a randomized controlled trial. Pediatrics. 2013;132(5):e1247-56. doi: 10.1542/ peds.2013-1754. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24144703.
- 19. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, 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;84:861-8.
- 20. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxicischemic encephalopathy. BMC Pediatr. 2018;18:50.
- Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(16):1550-60.
- 22. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Early human development. 2018;125:1-7
- Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-3weeks' gestational age with hypoxicischemic encephalopathy. J Pediatr. 2017;183:37-42.
- 24. Craig A, Deerwester K, Fox L, Jacobs J, Evans S. Maternal holding during therapeutic hypothermia for infants with neonatal encephalopathy is feasible. Acta Pediatr. 2019 Feb 5, doi:10.1111/apa.14743.
- Heringhaus A, Blom MD, Wigert H.
 Becoming a parent to a child with birth asphyxia-From a traumatic delivery to living with the experience at home. Int J Qual Stud Health Well-being 2013; 8:1-13.
- Thyagarajan B, Baral V, Gunda R, Hart D, Leppard L, Vollmer B. Parental perceptions of hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; 31:2527-33.
- Herranz-Rubia N, Violant V, Balaguer A, Noreña-Peña A. Applying Qualitative Research to Develop a Guide for Parents of Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. International Journal of Qualitative Methods. 2020; 19: 1609406920923426.
- 28. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection:

- enhancing endogenous neuroprotection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(6):F541-52.
- 29. Sheng L, Li Z. Adjuvant treatment with monosialoganglioside may improve neurological outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A meta- analysis of randomized controlled
- trials. PLoS One. 2017;12(8): e0183490. doi: 10.1371/journal.pone.0183490. PMID: 28832625; PMCID: PMC5568297.
- 30. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept,
- open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2016;15(2):145-53.
- 31. Balada R, Tebé C, León M, et al. Enquiring beneath the surface: can a gene expression assay shed light into the heterogeneity among newborns with neonatal encephalopathy? Pediatr Res. 2020;88(3):451-8.