



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco
Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Medicina

**“Efecto de la asfixia perinatal tratada con hipotermia
corporal en el desarrollo de lactantes de 24 meses de
edad”**

P r e s e n t a
Andrea Sinaí Martínez Mancilla
2172032041

Asesor:
Dr. Rafael Bojalil Parra
No. Económico 24073
Departamento de atención a la Salud, UAM-X

Febrero 2023-Enero 2024

ÍNDICE

Introducción	03
Planteamiento del problema y Justificación.....	07
Objetivos generales y específicos	08
Aportes a la sociedad	09
Metodología utilizada	10
Resultados	11
Discusión	19
Conclusión	22
Actividades realizadas	23
Metas alcanzadas	26
Recomendaciones	27
Referencias bibliográficas	28

INTRODUCCIÓN:

La asfixia perinatal se refiere a un proceso caracterizado por hipoxia, hipercapnia y acidosis progresivas, que resultan de una privación de oxígeno transitoria pero potencialmente dañina. (Iribarren 2022) La fisiopatología atribuida a la lesión cerebral y de órganos sistémicos se inicia como consecuencia de los cambios circulatorios que acompañan a la interrupción del flujo sanguíneo placentario. (Stola 2008).

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACGO) han establecido cuatro criterios diagnósticos para hablar de asfixia perinatal los cuales son: gasometría del cordón umbilical con un pH de 7.0 o menos, calificación de Apgar de 0 a 3 puntos por más de cinco minutos, datos clínicos de encefalopatía hipóxico-isquémica (según clasificación de Sarnat) y evidencia bioquímica de disfunción orgánica múltiple. (Cansino 2009)

Las consecuencias de la interrupción del flujo sanguíneo placentario que ocurren durante el trabajo de parto, particularmente cuando es grave o prolongado, pueden afectar la función cerebral y sistémica. (Stola 2008), de la misma manera, si la reducción o interrupción del flujo persiste, la vasoconstricción local y cambios circulatorios pueden causar daño celular y función tisular inadecuada, provocando disfunción posnatal, es así que la asfixia puede asociarse con un alto riesgo de complicaciones graves que deben tenerse en cuenta. (Iribarren 2022)

La asfixia perinatal grave ocurre en aproximadamente 1 de cada 500 nacimientos, lo que conlleva un alto riesgo de muerte o discapacidad neurológica a lo largo de la vida. Dentro de las primeras 6 a 12 hrs posteriores a la hipoxia se tiene una ventana de oportunidad para implementar estrategias de rescate neuronal para prevenir o reducir la lesión neuronal. Sin embargo, los tratamientos potenciales pueden implicar riesgos como retraso en el desarrollo neuronal y complicaciones metabólicas y cardiovasculares por lo que sólo deben ser utilizados en recién nacidos para quienes los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos. (Lingwood 2009)

Las secuelas pueden ser permanentes y expresarse más adelante durante la infancia y la niñez. Todos los niños y sus familias necesitan ser incluidos en programas de seguimiento multidisciplinarios y con un enfoque integral, idealmente hasta los 7 años de edad. (Fasce 2021)

Las estrategias posteriores a la reanimación deben centrarse tanto en el tratamiento de la disfunción orgánica sistémica como en métodos para prevenir una lesión cerebral permanente. (Stola 2008)

La hipotermia terapéutica es una intervención neuroprotectora que se ha convertido en una práctica estándar en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. Existen dos métodos terapéuticos de hipotermia: el enfriamiento selectivo de la cabeza y el enfriamiento total del cuerpo, la temperatura corporal objetivo es 34.5°C y 33.5°C respectivamente. Temperaturas menores a 32°C ofrecen una neuroprotección inferior, y las temperaturas menores a 30°C son peligrosas, con graves complicaciones. (Rita 2015)

Los factores que pueden mejorar la eficacia incluyen el inicio temprano del tratamiento, es decir, en las primeras 6 hrs de vida.(García, 2023), estudios han demostrado que este periodo representa la ventana terapéutica para el evento hipóxico-isquémico. (Rita, 2015). La terapia debe mantenerse durante 72 hrs, con un control muy estricto de la temperatura corporal del recién nacido; una duración de hipotermia superior a 72 hrs no ofrece una mayor eficacia neuroprotectora, sino que aumenta el riesgo de efectos adversos. (García 2023)

El efecto neuroprotector de la hipotermia corporal está relacionado principalmente con la reducción del metabolismo cerebral, con un descenso del 5% por cada grado de temperatura, consiguiendo de esta forma modular algunas de las rutas metabólicas lesivas desencadenadas tras la asfixia. (Canovas 2019)

Por otro lado el grado de encefalopatía se ha utilizado para predecir su evolución en el neurodesarrollo, estudios han demostrado que los niños con EHI leve tenían un riesgo bajo de presentar alteraciones graves del neurodesarrollo, mientras que los niños con EHI grave presentaban alteraciones significativas como parálisis cerebral grave, déficit cognitivo y epilepsia. El pronóstico de los niños con EHI moderada ha sido variable y difícil de predecir.

Algunas alteraciones que pueden estar presentes incluyen problemas motores finos en ausencia de parálisis cerebral, trastornos neuropsicológicos y de memoria, y problemas del comportamiento con repercusión en la vida diaria (principalmente problemas de atención y de integración social). (Martínez Biarge 2013)

La agresión hipóxico-isquémica perinatal aguda lesiona preferentemente los ganglios basales y tálamos. Estas estructuras son muy vulnerables a la hipoxia-isquemia por su alta tasa metabólica y por su activa mielinización a la edad del término. En casos graves, el daño se extiende al tronco del encéfalo. En niños expuestos a episodios subagudos, menos graves, pero más prolongados temporalmente, la lesión ocurre preferentemente en la corteza y la sustancia blanca, especialmente en la región parasagital, que es la que se corresponde con zonas de vascularización limítrofe.

Estos patrones de lesión cerebral se han relacionado con diferentes consecuencias sobre el desarrollo posterior del recién nacido. Se acompañan de alteraciones oromotoras 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. (Martínez Biarge 2013)

Los niños con lesión aislada en la corteza y sustancia blanca tienen un pronóstico mucho más favorable desde el punto de vista motor, sin embargo, tienen una alta frecuencia de problemas cognitivos y conductuales, que se manifiestan después de los 2 años de edad. Estos pacientes también tienen un riesgo incrementado de problemas visuales y de desarrollar epilepsia. (Martínez Biarge 2013)

Se calcula que entre el 10-20% del total de niños con EHI presentarán crisis epilépticas a lo largo de la infancia. Suele aparecer durante el primer año de vida (50% de los casos), aunque en ocasiones la aparición se retrasa hasta los 5-10 años. Los factores de riesgo más importantes son la gravedad y la duración de las convulsiones en el periodo neonatal, y las lesiones extensas en ganglios basales y/o en sustancia blanca y corteza.

Estudios que han evaluado el efecto terapéutico de la hipotermia refieren cifras de retraso psicomotor (considerando como puntuaciones en test de desarrollo inferiores a las 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la población normal) en el 25-35% de los niños con EHI moderado y grave.

El retraso cognitivo y las dificultades en el aprendizaje tras la EHI neonatal son más frecuentes de lo que se pensaba y se presentan incluso en ausencia de PC. Las alteraciones cognitivas parecen ser 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.

Para identificar esta clase de retrasos existen instrumentos que evalúan el desarrollo tales como Bayley III, quien según el Consejo General de Psicología, menciona tener validez vigente, resulta tener un coeficiente de correlación con buena estabilidad así como un excelente coeficiente de correlación corregido y excelentes promedios de los índices calculados. La escala Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III) es una revisión de la Bayleys Scales of Infant Development-Second Edition (BSID-II; Bayley, 1993), misma que evalúa el desarrollo de bebés y niños pequeños en tres dominios: cognitivo, lenguaje y motor, mediante la aplicación de los ítems al niño. Asimismo, también evalúa el comportamiento del niño durante la evaluación y en el hogar; Los tres dominios evaluados por la Bayley-III se corresponden con la escala Cognitiva; la escala Lenguaje, formada por dos pruebas: Comunicación receptiva y Comunicación expresiva; y la escala Motora, asimismo formada por dos pruebas: Motricidad fina y Motricidad gruesa. (Consejo General de la Psicología 2020).

Existe también la escala de desarrollo Gesell, realizada por Arnold Gesell y colaboradores. La escala se emplea para determinar el nivel de desarrollo de la conducta de un niño en las siguientes áreas: conducta motora, conducta adaptativa, conducta de lenguaje, conducta emocional y conducta personal-social. Puede aplicarse a niños desde los 6 meses hasta los 6 años. Los datos se obtienen de la observación de las respuestas del niño a una serie de juguetes y objetos estímulos. Ambas son pruebas que fueron utilizadas para evaluar el desarrollo en nuestros pacientes con el fin de conocer la asociación estadística con el antecedente de asfixia perinatal tratado con hipotermia corporal.

JUSTIFICACIÓN:

Gran parte de la morbimortalidad perinatal está relacionada a trastornos hipóxicos, traumáticos, infecciosos y farmacológicos, de ellos los más frecuentes son los asociados con la falta de oxígeno.

Durante el parto, la interrupción del flujo sanguíneo placentario lleva a la asfixia al nacer. Dos elementos son críticos: la duración y la severidad de la interrupción. La disminución en el flujo sanguíneo placentario puede ser secundaria a condiciones maternas como hipertensión o preeclampsia con alteración de la vasculatura placentaria, hipotensión materna asociada a la anestesia peridural, abrupcio de placenta o placenta previa, hemorragia Feto materna, corioamnionitis y funisitis con compromiso del flujo placentario, compresión del cordón umbilical extrínseca o por circular al cuello o cuerpo, prolapso del cordón, o taquisistolia (En relación con inducción del parto o refuerzo con oxitocina). (Piñeros, 2021)

Ya que sabemos que estos eventos hipóxicos son los más frecuentes, resulta de suma importancia hacer énfasis en los dominios en los que los niños se ven mayormente afectados al padecer este factor de riesgo, de tal manera que incluso antes de ser identificados se pueda llevar a cabo una intervención adecuada para prevención de

secuelas o minimizar el daño que podría ser causado por las alteraciones que condiciona la asfixia.

De manera ideal, lograríamos la prevención de asfixia perinatal, sin embargo existen factores modificables y no modificables que muchas veces no se logran identificar o salen de nuestro alcance, incluso dependen desafortunadamente de los recursos disponibles para atender la emergencia, como la disponibilidad de salas quirúrgicas, contar con equipo adecuado y completo para reanimación neonatal, y el personal de salud competente, capacitado y disponible en el momento inmediato; Es por eso que proponemos la idea de saber en qué áreas debemos trabajar con el lactante para prevenir secuelas futuras cuando ya está presente este factor de riesgo tan importante como es la asfixia perinatal.

Como ya se ha relacionado a la asfixia perinatal con enfermedades neurológicas importantes como la parálisis cerebral, problemas de aprendizaje y memoria, trastornos motores y cognitivos, creemos que al implementar una buena intervención y de lograr una buena evolución existe una posibilidad de contar con una cifra de niños sin secuelas.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

-Identificar la existencia de alteraciones en el desarrollo en niños con antecedente de asfixia perinatal tratados con hipotermia corporal

Objetivos Específicos:

-Evaluar el desarrollo de lactantes de 24 meses de edad empleando instrumentos como Bayley III y Gesell para definir un perfil de riesgo por área de desarrollo.

-Conocer las principales áreas afectadas por dicho factor de riesgo en lactantes de 24 meses de edad para orientar futuras intervenciones y prevenir la instauración de secuelas.

APORTES A LA SOCIEDAD:

La gestación atraviesa por toda una gama de factores ambientales, físicos y biológicos que pueden condicionar alteraciones tanto para la madre como para el producto, sumado a esto están los mismos factores al momento del nacimiento y posteriores a este, un recién nacido puede tener presentes factores de riesgo que van desde nacer en un lugar no adecuado hasta que la madre no llevó a cabo un control prenatal, intervienen incluso factores económicos que no están en nuestras manos por lo que crear una estrategia de prevención para cuando estos factores de riesgo ya están presentes resulta interesante para reducir el número de secuelas que ya están predichas o bien, minimizar las mismas.

El tener conocimiento sobre medicina implica saber temas generales de todas las especialidades, tales como pediatría, ginecología obstetricia, medicina interna, urgencias, cirugía y medicina familiar, que en conjunto permiten identificar factores que ya hemos mencionado. Al tener en cuenta las complicaciones que implica cursar con asfixia perinatal, como médicos generales podemos prevenir incluso dicho evento, al llevar un buen control prenatal, y llevar a cabo todo el proceso adecuado en el trabajo de parto y reanimación neonatal, si a pesar de ello se presenta el evento inesperado, de ante mano necesitamos saber desde ese momento que debemos tener al niño bajo vigilancia e intervenir en las posibles áreas que resultan afectadas, incluso en el seguimiento podríamos indagar más sobre estas mismas para identificarlas.

METODOLOGÍA:

Se llevó a cabo un estudio longitudinal retrospectivo en 66 lactantes a término de 24 meses de edad (30 mujeres y 36 hombres) con antecedentes de asfixia perinatal tratada con hipotermia corporal de 72 hrs. Los criterios de asfixia estuvieron determinados por la escala de Sarnat y gasometría arterial. A partir de la evaluación neurológica se estableció la presencia de condiciones de riesgo o alteración para el neurodesarrollo y según la presencia de la misma se estimó la diferencia en los índices o coeficientes de desarrollo de las escalas de Bayley III y Gesell respectivamente. Se consideraron como variables generales la edad, el sexo, la duración de estancia intrahospitalaria en días, alteraciones neurológicas según los reportes de Tomografía Axial Computarizada, afecciones observadas con ultrasonido transfontanelar, la presencia de convulsiones y el uso de fármacos antiepilépticos.

Se utilizaron como instrumentos la historia clínica, el instrumento de evaluación neurológica del Centro de Investigación del Neurodesarrollo (CIND) del Instituto Nacional de Pediatría (INP) con los cuales se determinó la presencia de las condiciones de riesgo o alteraciones en el neurodesarrollo (variables independientes), a los 2 años se evalúa el desarrollo con las escalas de Gesell-Amatruda y Bayley III que calcula el desarrollo motor adaptativo, lenguaje y personal social la primera, y el desarrollo cognitivo, lenguaje expresivo, lenguaje receptivo, motricidad fina, motricidad gruesa la segunda. Para el caso de Bayley III se utilizan como parámetros puntuaciones compuestas (PC), con medias de 100 y desviación estándar de 15 y puntuaciones escalares (PE) con medias de 10 y desviación estándar de 3, el análisis de las diferencias en los índices de desarrollo se realizó con análisis univariado (Anova) y pruebas post hoc de t de Student o Tukey kramer según fuesen 2 o más grupos de riesgo respectivamente, se utilizó el programa estadístico JMP versión 13 de la empresa SAS.

RESULTADOS:

Se evaluaron 66 lactantes de 24 meses de edad, de los cuales la gran mayoría contaba con más de una valoración por lo que el número de “n” analizado sufrió cambios de acuerdo a si el niño en ese momento contaba con dicha valoración o no o si teníamos determinados datos del mismo.

Considerando el diagnóstico global del neurodesarrollo se observó que los niños con desarrollo neurológico adecuado mostraron índices de desarrollo en la escala de Bayley por arriba de los que no presentaron desarrollo neurológico adecuado en el orden de 11 puntos para el desarrollo cognitivo y 19 puntos para el desarrollo de lenguaje, éste último en sus puntuaciones escalares mostró diferencias mayores a 1 DE en lenguaje receptivo y de 1.9 DE en lenguaje expresivo. (Tabla 1)

Tabla 1. Desarrollo Neurológico Adecuado						
Prueba		Ausente (n=81)		Presente (n=13)		P
		Media	SD	Media	SD	
B	PC Cognitivo	91.69	14.40	102.86	8.59	0.0488
	PE Receptivo	7.47	1.98	10.86	2.48	0.0001
	PE Expresivo	7.19	2.15	9.14	2.34	0.0267
	PC Lenguaje	83.13	14.47	102.17	13.66	0.0029

*B: Bayley III, G: Gesell, SD: Desviación Estándar, PC: Puntaje compuesto, PE: Puntaje Escalar CD: Coeficiente de desarrollo

El diagnóstico de alto riesgo de alteración del neurodesarrollo mostró diferencias significativas en el coeficiente global y motor de la escala de Gesell como en la puntuación compuesta cognitiva y motora de Bayley III. (Tabla 2)

Tabla 2. Alto Riesgo de alteraciones del Neurodesarrollo						
Prueba		Ausente (n=89)		Presente (n=5)		P
		Media	SD	Media	SD	
G	Motora %	85.25	17.12	58.40	26.96	0.0013

	C.D. GRAL. /Corregido	78.88	14.02	62.40	20.31	0.0142
B	PC Cognitivo	93.75	13.78	76.25	14.36	0.0162
	PE Receptivo	7.96	2.20	5.25	1.71	0.0189
	PE Expresivo	7.54	2.16	4.75	1.89	0.0142
	PE Motor fino	9.25	2.81	6.00	3.56	0.0297
	PE Motor grueso	7.59	2.65	4.25	2.75	0.017
	PC Motor	89.71	14.35	65.00	16.52	0.005

Tabla 3. Desarrollo Promedio						
Prueba	Ausente (n=74)		Presente (n=19)		P	
	Media	SD	Media	SD		
G	Motora %	80.58	19.34	95.74	7.99	0.0012
	Adaptativa %	78.15	15.66	87.26	7.29	0.0157
	Lenguaje %	69.27	16.11	88.84	12.95	0.0001
	Personal - Social %	72.23	14.52	85.95	9.32	0.0002
	C.D. GRAL. /Corregido	75.03	14.96	89.58	6.18	0.0001
B	PC Cognitivo	89.71	13.24	100.24	14.27	0.0038
	PE Receptivo	7.27	2.05	9.15	2.25	0.0012
	PE Expresivo	6.65	1.91	9.25	1.92	0.0001
	PC Lenguaje	80.33	14.78	95.70	10.39	0.0001
	PE Motor grueso	6.86	2.93	8.71	1.65	0.0083
	PC Motor	85.53	15.99	96.25	9.66	0.0069

Con relación al diagnóstico de desarrollo promedio o retraso global en el desarrollo al no existir independencia entre las variables de Gesell y Bayley III, es de esperarse que existan diferencias significativas entre los grupos. Llama la atención que la mayor diferencia se observa en las áreas de lenguaje. (Tabla 3 y 4)

Tabla 4. Retraso global del desarrollo					
Prueba	Ausente (n=44)		Presente (n=50)		P
	Media	SD	Media	SD	

G	Motora %	91.34	10.21	77.20	21.64	0.0001
	Adaptativa %	86.07	9.01	74.82	16.72	0.0001
	Lenguaje %	82.27	12.79	65.18	16.87	0.0001
	Personal - Social %	80.93	9.39	69.98	16.44	0.0002
	C.D. GRAL. /Corregido	85.32	6.69	71.56	16.82	0.0001
B	PC Cognitivo	96.63	12.07	82.75	15.00	0.0001
	PE Receptivo	8.59	1.90	5.80	1.85	0.0001
	PE Expresivo	8.14	1.74	5.45	2.21	0.0001
	PC Lenguaje	88.63	14.64	73.89	11.62	0.0003
	PE Motor fino	9.81	2.35	7.15	3.42	0.0003
	PE Motor grueso	7.96	2.43	5.95	3.03	0.0046
	PC Motor	92.27	11.71	78.33	19.17	0.0005

Pese a la no independencia cuando se hace el análisis de retraso en las áreas de lenguaje, motora y adaptativa, el área motora ha presentado diferencias significativas en las tres formas de retraso. (Tabla 5)

Tabla 5. Retraso en las áreas de desarrollo					
Retraso en el lenguaje					
Prueba	Ausente (n=74)		Presente (n=20)		P
	Media	SD	Media	SD	
GESELL Adaptativa %	77.93	15.51	88.05	7.19	0.0057
Bayley III PE Motor fino	8.46	3.19	10.45	1.50	0.0058
Retraso motor					
	Ausente (n=87)		Presente (n=7)		
Bayley III PC Motor	90.21	15.06	80.36	13.64	0.048
Retraso personal social-adaptativa					
	Ausente (n=75)		Presente (n=19)		
Bayley III PE Motor fino	8.49	2.89	10.94	2.19	0.002

En el caso del hipertono generalizado se vieron afectadas todas las áreas excepto personal social en ambas pruebas Gesell y Bayley III, observándose las mayores

diferencias en la escala adaptativa de Gesell, cognitiva y motora fina de Bayley III. Así también la hipertonía de miembros superiores resultó tener diferencias significativas pero sólo en el área de lenguaje expresivo evaluado con Bayley III. **(Tabla 6)**

El hipotono generalizado sólo resulta relevante en las áreas motora y personal social de Gesell, resalta que al ser una alteración en el tono la significancia sea mayor en el área de personal social más que en la propia motricidad. **(Tabla 6)**

Tabla 6. Alteraciones en el tono					
Hipertono generalizado					
Prueba	Ausente (n=89)		Presente (n=5)		P
	Media	SD	Media	SD	
GESELL Motora %	84.80	16.82	66.40	37.44	0.0304
GESELL Adaptativa %	81.18	12.60	60.60	32.31	0.002
GESELL C.D. GRAL. /Corregido	78.79	13.07	64.00	32.28	0.0283
Bayley III PC Cognitivo	94.17	13.38	77.50	16.36	0.0054
Bayley III PC Lenguaje	86.11	13.44	70.83	26.13	0.0182
Bayley III PE Motor fino	9.39	2.70	5.50	3.15	0.0013
Bayley III PC Motor	90.08	14.23	73.50	18.04	0.0096
Hipertono de Miembros superiores					
	Ausente (n=93)		Presente (n=1)		
Bayley III PE Expresivo	7.31	2.18	12.00		0.0362
Hipotono generalizado					
	Ausente (n=72)		Presente (n=22)		
GESELL Motora %	86.10	16.89	76.36	22.11	0.0307
GESELL Personal - Social %	77.33	13.78	67.82	15.17	0.0068

Por otro lado tenemos la presencia de asimetrías que ocasionó alteración en todas las áreas evaluadas por Bayley III excepto personal social, como era de esperarse la mayor significancia se encuentra en el área motora, afectando en primer lugar la motricidad fina, seguida de la puntuación compuesta de motricidad general. **(Tabla 7)**

Prueba		Ausente (n=57)		Presente (n=37)		P
		Media	SD	Media	SD	
B	PC Cognitivo	95.44	10.65	88.33	18.24	0.04
	PE Receptivo	8.32	1.94	6.96	2.52	0.0131
	PC Lenguaje	88.71	10.37	78.67	19.44	0.0068
	PE Motor fino	10.00	1.83	7.52	3.69	0.0003
	PE Motor grueso	7.93	2.35	6.52	3.15	0.0333
	PC Motor	93.31	9.27	81.37	19.43	0.001

Los niños con signos de liberación piramidal resultaron tener significancias relevantes en el área motora y adaptativa de Gesell y motor fino de Bayley III, siendo esta segunda la que presenta una mayor diferencia. (Tabla 8)

Prueba	Ausente (n=87)		Presente (n=7)		P
	Media	SD	Media	SD	
GESELL Motora %	84.98	16.90	69.43	31.61	0.0324
GESELL Adaptativa %	81.28	12.62	65.29	28.30	0.0051
Bayley III PE Motor fino	9.25	2.74	6.60	4.45	0.0495

La presencia de hiperreflexia sólo condiciona modificaciones en la motricidad y en el área adaptativa evaluadas con Gesell. (Tabla 9)

Prueba	Ausente (n=87)		Presente (n=7)		P
	Media	SD	Media	SD	
GESELL Motora %	84.91	16.39	70.29	35.66	0.0446
GESELL Adaptativa %	81.16	12.35	66.71	30.79	0.0117

La microcefalia intervino en áreas como la motora y cognitiva de Bayley III y en todas las áreas de Gesell. No resulta raro que haya sido uno de los diagnósticos que demostró más áreas con diferencias significativas. (Tabla 10)

Prueba		Ausente (n=90)		Presente (n=4)		P
		Media	SD	Media	SD	
G	Motora %	85.14	16.22	54.00	40.70	0.0008
	Adaptativa %	81.20	12.23	55.00	37.46	0.0003
	Lenguaje %	74.02	15.67	54.25	38.64	0.0245
	Personal - Social %	76.28	12.75	48.75	28.69	0.0001
	C.D. GRAL. /Corregido	79.10	12.46	53.25	35.84	0.0004
B	PC Cognitivo	93.77	13.24	70.00	21.79	0.0041
	PE Motor fino	9.30	2.64	3.67	4.62	0.0008
	PE Motor grueso	7.58	2.57	3.33	4.04	0.0078
	PC Motor	89.89	13.55	61.00	25.98	0.0009

Se tomaron en cuenta también parámetros somatométricos al momento de las valoraciones, los niños con somatometría adecuada mostraron índices de desarrollo mayores a los que no contaban con la misma en el área cognitiva y en motricidad de Bayley III, mientras que los pacientes que tuvieron algún parámetro alterado como bajo peso para la edad tienen índices menores en personal social de Gesell y área motora de Bayley III, mismo caso con los lactantes que tuvieron talla baja para la edad pero en áreas cognitiva y motora de Bayley III. (Tabla 11 y 12)

Prueba		Ausente (n=45)		Presente (n=49)		P
		Media	SD	Media	SD	
B	PC Cognitivo	89.47	16.14	96.47	10.98	0.0371
	PE Motor fino	8.05	2.89	10.21	2.54	0.0014

PE Motor grueso	6.79	2.65	8.09	2.72	0.0443
PC Motor	83.31	15.57	94.12	12.82	0.0025

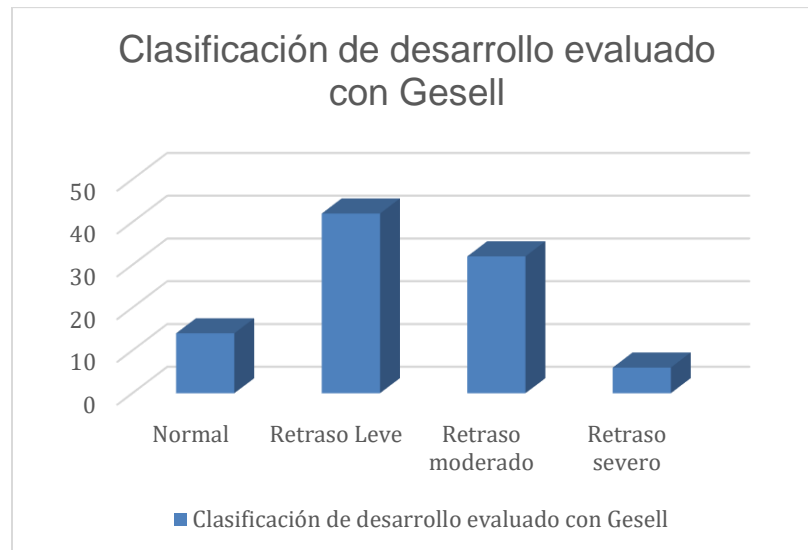
Tabla 12. Alteraciones somatométricas					
Bajo peso para la edad					
Prueba	Ausente (n=78)		Presente (n=16)		P
	Media	SD	Media	SD	
GESELL Personal - Social %	76.55	13.39	68.06	18.40	0.0335
Bayley III PC Motor	89.72	14.63	74.80	17.05	0.0334
Talla baja para la edad					
	Ausente (n=78)		Presente (n=16)		
Bayley III PC Cognitivo	94.73	14.19	85.94	12.81	0.0289
Bayley III PE Motor fino	9.45	2.85	7.75	2.86	0.0397
Bayley III PC Motor	90.49	14.78	81.36	15.08	0.0437

En el transcurso en UCIN se realizó Tomografía Axial Computarizada a 47 niños, en 26 de ellos se observaron cambios atribuibles al evento hipóxico que sufrieron, mientras que 21 resultaron ser normales, sin embargo estas alteraciones no mostraron tener relación significativa con los índices de desarrollo, sin embargo se nota una tendencia en el área adaptativa de Gesell y lenguaje receptivo con Bayley III con mejores resultados en las áreas de desarrollo en relación a los niños que presentaron una TAC anormal. (Tabla 13)

Tabla 13. Variables generales				
Variable	Normal	Prob	Alterada	Prob
TAC (n=47)	26	0.55319	21	0.44681
Variable	Presente	Prob	Ausente	Prob
Crisis convulsivas(n=63)	15	0.23810	48	0.76190

De última instancia se incluyeron algunas condiciones de riesgo como presencia de convulsiones y días de estancia intrahospitalaria, que al ser analizadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 14. Fármacos antiepilépticos administrados en UCIN		
Fármaco	# de niños (n=63)	Prob
Sin fármaco	42	0.66667
Levetiracetam	11	0.17460
Levetiracetam, DFH	5	0.07937
DFH	2	0.03175
Topiramato	2	0.03175
Fenobarbital	1	0.01587



Gráfica 1. Clasificación de desarrollo general evaluado con Gesell

DISCUSIÓN:

Contar con el antecedente de asfixia perinatal puede condicionar alteraciones en el desarrollo de lenguaje, motricidad, cognición, y problemas regulatorios a lo largo de la vida del infante. Este evento hipóxico está directamente relacionado con lesiones en la sustancia gris que a su vez se asocian con alteraciones del desarrollo motor, estudios publicados han demostrado que posterior al manejo con hipotermia terapéutica se observa un mejor seguimiento motor entre los 18 meses a los 24 meses, cuando éste manejo fue iniciado en forma temprana.

Si bien en nuestra población se identificó que los lactantes tenían índices de desarrollo menores en el área motora con respecto a otros dominios, es así que coincidimos con (Martínez Biarge) en que al evaluar el efecto terapéutico de la hipotermia se refieren cifras de retraso psicomotor (considerado como puntuaciones en test de desarrollo inferiores a las 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la población normal), pues nosotros observamos que una de las diferencias significativas más frecuente estuvo presente en el área motora, esta diferencia puede asumirse a que el sistema motor voluntario no estará finalizado hasta los 18 meses, por lo que si el niño ha sufrido agravios neuronales de importancia, la calidad del examen neurológico se verá comprometida. (Delfino, 2010)

Las alteraciones cognitivas estuvieron presentes en menor forma, podríamos atribuirlo a que esta clase de alteraciones parecen ser dependientes del entorno familiar y social por lo que hay que individualizar esta repercusión en cada lactante según estos factores ambientales, Delfino en su análisis, al igual que nosotros, demostró que el desarrollo evaluado con Bayley en las áreas cognitiva y motoras fue descendido en los niños con alguna alteración.

Según Biarge las alteraciones neurológicas como lesiones en la corteza y sustancia blanca, en el tronco encefálico y en la región parasagital, aumentan la probabilidad de padecer alteraciones desde el punto de vista motor, cognitivo y lenguaje receptivo respectivamente; Aún cuando no tuvimos diferencias estadísticamente significativas

coincidimos con su estudio pues los lactantes que presentaron algún daño reportado en el estudio de imagen, obtuvieron, en estas áreas, índices satisfactorios en menor instancia que los niños que no tenían ninguna modificación morfofisiológica.

Junqué en su estudio corroboró que la asfixia se ha relacionado con enfermedades neurológicas como la parálisis cerebral, pero de la misma manera identificó que un alto número de niños con buena evolución no presentaban secuelas; En nuestro estudio observamos que a pesar de contar con el antecedente de asfixia perinatal, el 14.89% de las valoraciones realizadas reportaron un desarrollo general normal evaluado con Gesell a los 24 meses de edad (**Gráfica 1**).

Existen otros diagnósticos que fueron tomados en cuenta como trastorno regulatorio, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, defectos posturales, alteraciones de la coordinación y equilibrio, síndrome disautonómico, sobrepeso, desnutrición y epilepsia, sin embargo, al realizar el análisis no resultaron diferencias significativas por lo que no se incluyeron en los resultados, creemos que podría deberse al tamaño de muestra.

Un factor tan importante como es la epilepsia no presentó diferencias estadísticamente significativas incluso cuando es uno de los problemas que más comúnmente se pueden desarrollar, asumimos dichos resultados al tamaño de muestra, secundario a la edad que consideramos en nuestro estudio, pues a pesar de que se calcula que entre el 10-20% del total de niños presentarán crisis epilépticas a lo largo de la infancia, el 50% de los casos ocurre durante el primer año de vida y en ocasiones su aparición puede retrasarse hasta los 5-10 años de vida.

Hasta el día de hoy existe un consenso de que el fenobarbital es el medicamento de elección para iniciar el tratamiento de eventos epilépticos por encefalopatía hipóxico isquémica durante la terapia con hipotermia corporal. Se inicia con dosis de impregnación de 15 a 20 mg/kg/dosis, y se continua con dosis de mantenimiento de 5 a 8 mg/kg/día. En caso de no respuesta, o de no alcanzar niveles terapéuticos sanguíneos, el bolo de impregnación se puede repetir. No hay necesidad de cambiar la dosificación durante la terapia con hipotermia. De la misma manera existe una fuerte tendencia a desaconsejar

el uso de fenitoína por los efectos secundarios y los hallazgos en estudios animales de inducción de apoptosis neuronal. Por otra parte, aumenta la fuerza en la recomendación del levetiracetam. Sin embargo, no hay estudios controlados que permitan discernir la mejor opción. Tanto levetiracetam como fenitoína, parecen ser igualmente válidos como opciones de segunda línea a la luz de la evidencia disponible, con la posibilidad de usarlos de forma secuencial es decir, primera opción Fenobarbital, segunda opción levetiracetam y tercera fenitoína (Piñeros, 2021). Al nacimiento, durante la estancia hospitalaria, a 21 de nuestros pacientes se les administró algún fármaco antiepiléptico, entre ellos el más utilizado fue Levetiracetam con un 17.46% seguido de Levetiracetam en conjunto con difenilhidantoína con el 7.9%, teniendo al Fenobarbital en último lugar, difiriendo de Piñeros quien recomienda su uso como primera línea de tratamiento, de estos mismos pacientes 15 sufrieron crisis convulsivas, razón por la que el fármaco fue administrado. **(Tabla 14)**

Pese a no mostrar diferencias significativas en la relación de administración de fármacos antiepilépticos con índices de desarrollo, observamos que los lactantes que no tuvieron dicho tratamiento muestran mejores índices de desarrollo con respecto a los que se les administró algún tipo de anticonvulsivo.

A pesar de no contar con un grupo control de niños con asfixia perinatal que no hayan sido tratados con hipotermia corporal, consideramos que el daño ocasionado pudo haber sido mayor al no contar con esta forma terapéutica, pues es bien sabido que la hipotermia corporal cumple un efecto neuroprotector al reducir el metabolismo cerebral logrando modular rutas metabólicas perjudiciales. (Canovas, 2019)

Según la revisión de Cochrane, la hipotermia corporal disminuye la muerte o discapacidad a los 18 meses de edad luego de EHI moderada a severa en el 25% (RR 0.75 95% CI 0.68 a 0.83) resultando protectora, con un Número Necesario a Tratar (NNT) de 7. Por estos motivos iniciar la hipotermia terapéutica en Neonatos con EHI moderada a severa se ha convertido en una emergencia terapéutica tiempo dependiente (Jacobs SE, 2021).

CONCLUSIONES:

Los niños con asfixia perinatal como antecedente perinatal pueden presentar alteraciones que incluyen problemas motores finos en ausencia de parálisis cerebral, trastornos neuropsicológicos y de memoria, problemas de lenguaje y del comportamiento con repercusión en la vida cotidiana, no obstante, también es posible que un alto número de niños con buena evolución no presenten secuelas o estas sean mínimas.

La asfixia perinatal tiene un impacto a nivel multiorgánico de grado variable, el cual se agrega a la encefalopatía aguda. Un manejo estandarizado bajo protocolos unificados, de los pacientes bajo hipotermia corporal, mejora los resultados, tanto de sobrevida como de pronóstico neurológico pues ya existen datos experimentales y clínicos que indican que la hipotermia inducida reduce la lesión isquémica hipóxica confirmando mejores resultados neurológicos y supervivencia a los 18 meses de edad con este manejo.

La intervención temprana se basa en un momento de desarrollo crítico para la plasticidad de los sistemas en desarrollo por lo que conocer las principales áreas afectadas permite incluir a todos los niños con riesgo de daño neurológico a un programa de diagnóstico integral, orientar futuras intervenciones y prevenir la instauración de secuelas.

ACTIVIDADES REALIZADAS:

El servicio social se llevó a cabo en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco donde se impartieron clases a alumnos de medicina y enfermería del primer año acerca de escalas aplicadas en los otros centros donde se realizó la pasantía, tales como el Centro de Investigación del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría (INP) y Centro de promoción y atención al desarrollo infantil Xilotl.

En el INP se recibieron niños desde recién nacidos hasta 12 años de edad, a quienes se les realizaban pruebas diagnósticas de desarrollo con instrumentos como Bayley III, Gesell, pruebas de inteligencia como Wechsler y posteriormente pasaban a valoración neurológica donde se realizaba una amplia exploración neurológica, incluyendo valoración de reflejos osteotendinosos y primitivos, tono muscular, praxias y gnosias y valoración ortopédica, si durante la valoración se identificaban datos de alteraciones en el neurodesarrollo como trastorno del espectro autista o trastorno de déficit de atención e hiperactividad se aplicaban instrumentos como CRIDI, CONNERS, CAT-CLAMS y se citaban nuevamente para seguimiento el cual incluía la repetición de la batería de pruebas realizadas anteriormente para identificar avances y obstáculos. En el centro de atención Xilotl se llevaban a cabo las mismas actividades pero con niños de un rango de edad de 0 a 5 años, por cuestiones administrativas en caso de que el infante requiriera alguna intervención, estudio complementario, etc, se le realizaba alguna referencia a centros para su complementación diagnóstica y conducta terapéutica, algunos de ellos fueron Instituto Nacional de Rehabilitación, Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N, Navarro, CISAME, CRIT, Cielo, CAM, etc, dependiendo de las necesidades de cada paciente.

Algunas herramientas o escalas aplicadas para la evaluación neurológica fueron realizadas por el Centro de Investigación del INP que actualmente se encuentran en proceso de normalización, como la Escala Neurológica Abreviada (ENA) para niños de 0 a 36 meses y la Escala de Preescolares para niños de 36 meses en adelante, Evaluación del Neurodesarrollo en Seguimiento (EVANESE), y algunas otras ya conocidas a nivel nacional como la HINE. Todos los resultados de las valoraciones

realizadas se vaciaban en bases de datos correspondientes a cada prueba para llevar un control, identificar avances y analizar los datos más adelante con fines de investigación. De la misma manera se contaba con grupos de intervención para estimular las áreas en las que las pruebas de desarrollo salían afectadas como fisioterapia, estimulación temprana, terapia de lenguaje, además de crear grupos donde se fomentaba la independencia de los niños, la regulación conductual y se trataban alteraciones en el procesamiento sensorial, se organizaban las actividades del día, se acomodaba el material y equipo, al inicio de cada sesión los cuidadores nos comentaban avances, obstáculos y estrategias implementadas en casa para la mejoría de los infantes, posteriormente se llevaban a cabo actividades que implicaran ciertas destrezas, retos, adquisición de conocimientos, regulación de emociones, juego de roles, espera de turnos, tolerancia a la frustración, de acuerdo a las necesidades de cada grupo de intervención.

Por cada consulta realizada se agregaba al expediente una nueva nota de evaluación donde se registraban antecedentes de importancia maternos y del niño que pudieran intervenir en el desarrollo del mismo, últimos estudios realizados o consultas externas que haya tenido recientemente, se interrogan y registran avances y obstáculos alrededor de todas sus valoraciones y si actualmente se encuentra en grupo de intervención, se realizaba nuevamente el cuestionario regulatorio para identificar posibles alteraciones o riesgo de trastornos regulatorios, de la misma manera se repetían las pruebas de desarrollo y neurológicas de acuerdo a la edad del niño.

De igual manera se realizaron presentaciones y videos para impartir cursos a estudiantes de enfermería acerca de la aplicación de las escalas que usamos en el Instituto y en el centro de atención, cartillas de promoción e instrumentos para la identificación de factores de riesgo, también se capacitó a nuevos integrantes de la maestría en Rehabilitación Neurológica, pasantes del servicio social y residentes de neonatología y paidopsiquiatría.

Se grabaron las evaluaciones de cada paciente, tanto la parte de aplicación de escalas de desarrollo como la evaluación neurológica con escalas correspondientes, dichos videos se rotularon y se archivaron para tener evidencias y cumplir con determinada parte del proceso de validación de las escalas.

En ocasiones se evaluó el avance o deterioro de determinados pacientes al buscar videos de sus valoraciones desde el momento en que llegaban al centro hasta la actualidad, es así que pudimos llevar un seguimiento y posteriormente intervenir si era necesario.

Se realizaron historias clínicas a cada paciente de nuevo ingreso, se firmaron consentimientos informados y se llevó a cabo la valoración completa para el niño (evaluación del desarrollo y valoración neurológica), sumado a esto se realizaban cuestionarios regulatorios para identificación de factores de riesgo psicosociales apoyándonos también de una buena anamnesis. El interrogatorio acerca del niño incluía todos los ámbitos.

En general, para llevar a cabo el informe final para el servicio social se eligió el tema de acuerdo a la importancia y la cohorte de niños evaluados en el CIND del Instituto Nacional de Pediatría, en este caso los niños con antecedente de asfixia perinatal, posteriormente se revisaron alrededor de 89 expedientes cuyos datos fueron registrados en una base de datos de Excel para luego usar el programa estadístico JMP donde fue analizada, eligiendo al final un grupo de edad de 24 meses de edad, pues eran las mayores significancias que se presentaban.

METAS ALCANZADAS:

Con respecto al protocolo:

Conocer las principales repercusiones de la asfixia perinatal en el desarrollo para promover la estimulación de las áreas requeridas.

Prevención de secuelas o minimización de las mismas.

Seguimiento del desarrollo del infante para valorar eficacia en la intervención brindada.

Con respecto al servicio social:

Adquirir conocimiento y experiencia acerca de la consulta de primer nivel, control del niño sano.

Identificar datos de alarma que indican diagnósticos que suelen pasar desapercibidos en la consulta pediátrica como trastornos del espectro autista y trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, retraso global del desarrollo.

Conocer la exploración pediátrica básica y exploración neurológica aplicando instrumentos.

Aplicación de instrumentos diagnósticos del desarrollo reconocidos a nivel nacional.

Elaboración de bases de datos de todas las valoraciones realizadas.

Conocimiento sobre recomendaciones, ejercicios y actividades que los niños pueden llevar a cabo para mejorar todas las áreas de desarrollo: cognitiva, motora, lenguaje, personal social.

Identificar la presencia o ausencia de hitos del desarrollo de acuerdo a la edad del paciente.

RECOMENDACIONES:

Con respecto al protocolo:

En futuros proyectos tener grupos control sin hipotermia terapéutica para identificar su efecto protector.

Con la información existente y proporcionada por el informe final, crear un programa de intervención que incluya estrategias para fortalecer las áreas que resultaron significativas.

Tomar en cuenta la afectación de un área en específico para relacionarla con la disminución o aumento de índices en cada dominio evaluado.

Analizar la misma muestra de niños evaluados con Gesell y con Bayley III.

Incluir la clasificación de asfixia perinatal y encefalopatía hipóxica isquémica según la gravedad y relacionarlo con las posibles secuelas.

Establecer un primer diagnóstico respecto a la valoración neurológica antes de la intervención y posterior a esta.

Prevenir el antecedente llevando un buen control prenatal y estar capacitados y preparados al momento de la atención del parto.

Cuando se presente un niño con antecedente de asfixia perinatal indagar sobre posibles secuelas neurológicas establecidas por el evento hipóxico.

Promover la intervención en las áreas que mayormente resultan afectadas incluso cuando su inicio no es evidente todavía.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Junqué, C., & Vendrell, P. (1997). Consecuencias neuropsicológicas de la asfixia perinatal [Neuropsychological consequences of perinatal asphyxia]. *Actas luso-espanolas de neurologia, psiquiatria y ciencias afines*, 25(3), 182–188
2. Morgan C, Fetters L, Adde L, et al. Early Intervention for Children Aged 0 to 2 Years With or at High Risk of Cerebral Palsy: International Clinical Practice Guideline Based on Systematic Reviews. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):846–858. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0878
3. Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 340(feb09 3), c363. <https://doi.org/10.1136/bmj.c363>
4. Vega-del-Val, C., Arnaez, J., Caserío, S., Gutiérrez, E. P., Castañón, L., Benito, M., Garcia-Alix, A., Esteban, I., Jiménez, M. del P., Serrano, M., Hernández, N., Hortelano, M., Prada, M. T., Barbadillo, F., & Gayte, P. D. (2022). Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 97(1), 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.07.007>
5. Cansino, V. (2009). Asfixia Perinatal. Artículo de Revisión *Revista Médica MD*. Medigraphic.com. Recuperado el 18 de enero de 2024, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md094b.pdf>
6. Cruz Morales, E., Guerra Labrada, A., & Barreras, J. (2005). Evaluación del neurodesarrollo a los dos años de edad en niños y niñas que presentaron encefalopatía hipóxico isquémica durante la etapa neonatal. *Duazary*, 2(2), 95-101.
7. Cruz Nuñez, J. (2017). Descripción del neurodesarrollo evaluado con EVANENE en neonatos con encefalopatía hipoxico isquémica tratados con hipotermia corporal. Universidad Autónoma Metropolitana. (Tesis de maestría en rehabilitación neurológica)

8. Martínez-Biarge, M., Blanco, D., García-Alix, A., Salas, S., & Grupo de Trabajo de Hipotermia de la Sociedad Española de Neonatología. (2014). Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Anales de pediatría* (Barcelona, Spain: 2003), 81(1), 52.e1-14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.015>
9. Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD003311. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>
10. Gabriel, P. J., Gloria, T., Carolina, S., & Eugenia, E. (2021). Diagnóstico, Manejo, Monitoreo y Seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico isquémica (EHI), e hipotermia terapéutica (HT). Recuperado el 18 de enero de 2024, de <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2021/02/CONSENSO-NEUROLOGIA-Y-NEONATOLOGIA1.pdf>
11. Delfino, Aurora, Weinberger, Marina, Delucchi, Gabriela, del Campo, Susana, Bargueño, Marisa, Filgueira, Laura, Giró, Nancy, Grajales, María Isabel, Juncal, Ana, Kessler, Pamela, Lanwagen, María, Mancuello, Karina, Marichal, Virginia, Vargas, Luciana, Yanes, Mariana, Bengoa, Soledad, Berta, Sandra, & Scavone, Cristina. (2010). Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 81(2), 73-77. Recuperado en 18 de enero de 2024, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492010000200002&lng=es&tlng=es.
12. Cánovas, Rosa, Martínez, Lourdes, Sánchez-Joya, María del Mar, & Roldán-Tapia, Lola. (2010). Retraso mental y psicomotor en la primera infancia: Revisión de la literatura y propuesta de un protocolo de valoración neuropsicológica. *Cuadernos de neuropsicología*, 4(2), 162-185. Recuperado em 18 de janeiro de 2024, de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-41232010000200005&lng=pt&tlng=es

13. Fasce, J., Novoa, J., Toso, P., García-Alix, A. (2021). Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. *Andes pediatri.* 2021;92(6): 831-837. Disponible en: doi:10.32641/andespediatr.v92i6.4024 [Accessed 18 ene. 2024].
14. Consejo General de la Psicología España. Evaluación de Escalas Bayley de Desarrollo Infantil - III BAYLEY-III. Recuperado el 18 de enero de 2024, de <https://www.cop.es/uploads/PDF/2020/BAYLEY-Informe-Alegaciones.pdf>
15. García-Alix, A., Martínez B., Arnaez J., Valverde E., Quero J. (Asfixia Intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica). Asociación Española de Pediatría. Recuperado el 18 de enero de 2024, de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>
16. Iribarren, I., Hilario, E., Álvarez, A., & Alonso-Alconada, D. (2022). Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *Anales de pediatría*, 97(4), 280.e1–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.08.010>
17. Vega-Del-Val, C., Arnaez, J., Caserío, S., Gutiérrez, E. P., Castañón, L., Benito, M., Garcia-Alix, A., & Grupo ARAHIP (2021). Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica [Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy]. *Anales de pediatría*, S1695-4033(21)00245-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.07.008>
18. Silveira, R. C., & Procianoy, R. S. (2015). Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de pediatria*, 91(6 Suppl 1), S78–S83. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.07.004>
19. Garcia-Alix, A., Arnaez, J., Herranz-Rubia, N., Alarcón, A., Arca, G., Valverde, E., Blanco, D., Lubian, S., & Grupo Cerebro Neonatal (2020). Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. Una década después de la implantación en España de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. *Neurología*, S0213-4853(20)30227-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.017>

20. Cánovas María., Alonso Daniel. (2019). Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. Anales de Pediatría. Volume 91, Issue 1, 2019, Pages 59.e1-59.e7, ISSN 1695-4033, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.007>