

Impacto de la ventilación en el desarrollo de daño cerebral en recién nacidos con asfixia, tratados con hipotermia.

Asim Al Balushi, María A. López Laporte y Pia Wintermark.

2016 The Author(s). Licensee InTech. This chapter is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Traducción: Dra. Ma. Eugenia Vásquez

Resumen

La asfixia al nacimiento y la encefalopatía neonatal resultante son una causa muy importante de mortalidad y morbilidad a largo plazo en niños. La hipotermia es actualmente el único tratamiento neuroprotector que ha sido clínicamente comprobado en un gran número de estudios, para prevenir el desarrollo de daño cerebral en algunos recién nacidos de término que han tenido asfixia. La mayoría de los recién nacidos con asfixia manejados con hipotermia son intubados al momento de nacer como parte de las maniobras de reanimación, y son puestos en ventilación mecánica durante el tiempo que permanecen con la hipotermia o bien a lo largo de todo el tratamiento. También pueden presentar problemas con la oxigenación. Con frecuencia presentan una hipocapnia que puede empeorar con el uso de ventilación mecánica durante los primeros días de vida. Cuando se esté a cargo de este tipo de pacientitos, se deben recordar unas cuantas premisas importantes acerca del impacto de la asfixia e hipotermia terapéutica en la oxigenación y la ventilación. En el presente artículo revisaremos algo de la fisiopatología detrás de la encefalopatía neonatal y las implicaciones del enfriamiento cerebral, desde el punto de vista respiratorio. De igual manera se analizarán las estrategias para optimizar la oxigenación y la ventilación de estos recién nacidos, así como para prevenir

un mayor daño cerebral, con base en la revisión de literatura actual disponible.

Palabras clave: cerebro, hipocapnia, encefalopatía neonatal, hipertensión pulmonar persistente, ventilación.

Abstract

Birth asphyxia and the resulting neonatal encephalopathy are a significant cause of mortality and long-term morbidity in children. Hypothermia is currently the only neuroprotective treatment to have been clinically tested in large trials to prevent the development of brain injury in some term asphyxiated newborns. Most of the asphyxiated newborns treated with hypothermia are intubated at birth as per resuscitation measures and remain on mechanical ventilation during some part of the hypothermia treatment or during the whole length of the treatment. They also may present oxygenation problems. Very often, they present hypocapnia that can be worsened with the use of mechanical ventilation during the first days of life. When taking care of these newborns, a few important points should be remembered about the impact of asphyxia and therapeutic hypothermia on oxygenation and ventilation. In this article, we review some of the physiopathology behind neonatal encephalopathy and the implications of brain cooling from a respiratory point of view. Strategies to optimize oxygenation and



ventilation for these newborns, as well as to prevent further brain injury, are also discussed based on a current literature review.

Key words: Brain, hypocapnia, neonatal encephalopathy, persistent pulmonary hypertension, Ventilation.

Introducción

La asfixia al nacer y la encefalopatía resultante son causas significativas de morbilidad y mortalidad infantil. Cada año entre tres y cinco recién nacidos, por cada 1000 nacidos vivos, sufren algún grado de asfixia al momento de nacer y tienen un mayor riesgo de desarrollar secuelas neurológicas a largo plazo (1,2). Las secuelas pueden variar desde leves, como trastornos del lenguaje, déficits de atención e hiperactividad hasta problemas más severos como parálisis cerebral, retraso global del desarrollo y epilepsia (3).

El daño cerebral secundario a la asfixia al nacimiento y la encefalopatía neonatal es un proceso dinámico que ocurre en dos etapas. Inicialmente, el daño por asfixia produce un decremento en el flujo sanguíneo al cerebro (lesión primaria) y esta privación de sangre y oxígeno al momento de nacer puede causar un daño directo a las células neuronales e incluso muerte celular (necrosis) en minutos (4). Entonces, mientras se va restableciendo el flujo sanguíneo en este tipo de cerebros dañados, se desencadena una serie de efectos secundarios dentro de las primeras horas y días de vida, que pueden llegar a dañar aún más importantemente las células neuronales y causar más muerte cerebral (apoptosis) ("lesión por reperfusión"). Muchos mecanismos están involucrados en estas lesiones por reperfusión; *exitotoxicidad* por la liberación de glutamato y *aspartato*,

trastornos en la homeostasis del calcio, generación de radicales libres de oxígeno e inflamación (2).

En el pasado, la asfixia en neonatos era manejada únicamente con medidas de apoyo (evitando hipotensión, hipoglucemia, corrección los parámetros de gases en sangre y control de crisis convulsivas), con el propósito de mantener la homeostasis y limitar el daño cerebral (5). En años recientes, en un gran número de estudios se ha demostrado la eficacia de la hipotermia terapéutica como tratamiento de la encefalopatía neonatal (6-12). Actualmente, la hipotermia terapéutica es el único tratamiento neuroprotector que ha demostrado ser eficaz para prevenir el desarrollo de daño cerebral en algunos neonatos de término que han presentado asfixia, ya que evita las lesiones por reperfusión (8) y con ello disminuye el riesgo de muerte y de discapacidades futuras (1,13,14). La hipotermia terapéutica se basa en un enfriamiento, ya sea sistémico o selectivo de la cabeza del neonato con asfixia, hasta alcanzar una temperatura esofágica de 33.5°C. Basados en estudios realizados en animales, el tratamiento ha demostrado ser eficaz cuando se inicia antes de las primeras seis horas de vida y continuarlo por 72 horas, seguido de un recalentamiento progresivo (6-12). La ventana terapéutica exacta en humanos no ha sido aún bien determinada. Pese al manejo por medio de hipotermia terapéutica, un número importante de neonatos que han sufrido asfixia al nacimiento presentan daño cerebral y, en dichos casos, mantener la homeostasis durante las primeras horas y días de vida es primordial.



Impacto de la asfixia al momento de nacer sobre la oxigenación y la ventilación.

La oxigenación cerebral se da normalmente a través de la vía glucolítica en donde la glucosa es convertida en piruvato. Este paso produce la formación de acetil coenzima, la cual entra en el ciclo de *Krebs*, para generar energía en forma de adenosín trifosfato vía la fosforilación oxidativa mitocondrial (15). Así pues, el aporte de oxígeno hacia las células cerebrales es fundamental para que se lleve a cabo la fosforilación oxidativa y para que la célula produzca energía. En contraste, un exceso de oxígeno entregado a esta poderosa maquinaria celular, dará como resultado la producción de radicales libre de oxígeno, capaz de causar una lesión cerebral y pulmonar por hiperoxia (16). El aporte de oxígeno a los diferentes órganos, especialmente al cerebro, requiere de varios pasos clave. Primeramente el oxígeno es transportado del aire a los pulmones. El segundo paso ocurre en los pulmones, a nivel alveolar, donde el oxígeno recién suministrado es intercambiado por el bióxido de carbono que se ha producido en los tejidos; este paso requiere un adecuado funcionamiento de los alveolos y de los vasos pulmonares que los rodean. El tercer paso requiere de un adecuado flujo sanguíneo, generado por el corazón, para transportar el oxígeno al resto de los tejidos de la economía pero, al mismo tiempo, que haya una adecuada perfusión cerebral para que el transporte de oxígeno llegue al cerebro. El cuarto paso es la extracción del oxígeno ligado a la hemoglobina por parte de los tejidos y su liberación hacia las células.

La asfixia al nacimiento afecta los procesos de oxigenación a través de diversos mecanismos.

A nivel celular, la asfixia depriva a la célula de oxígeno, causando que el piruvato se convierta en lactato por medio de la enzima deshidrogenasa láctica. Además, se agrega a esta condición anaeróbica un bloqueo en la fosforilación oxidativa de la mitocondria, causando una falla en la producción de energía, ya que disminuye la síntesis de adenosín trifosfato (15). A nivel pulmonar, la asfixia aumenta las resistencias vasculares pulmonares, con un riesgo mayor de desarrollar hipertensión pulmonar persistente, afectando con ello la oxigenación, ya que la hipertensión pulmonar persistente provoca un corto circuito de derecha a izquierda (sangre no oxigenada), disminuyendo el aporte de oxígeno al cerebro (17). Este corto circuito de derecha a izquierda puede ser intracardiaco, a través del foramen oval permeable o a través del ducto arterioso, o bien intrapulmonar. Además, aun en ausencia de un cortocircuito, la elevación de las resistencias vasculares pulmonares puede deteriorar la oxigenación ya que causa una disfunción ventricular derecha. La asfixia per se tiene también un impacto negativo directo sobre la función cardiaca (18) y esta falla cardiaca contribuye al fracaso en la oxigenación, ya que se requiere de un adecuado gasto cardiaco para una buena perfusión de oxígeno en todos los tejidos, particularmente a nivel cerebral. Un deterioro en el proceso de oxigenación puede empeorar potencialmente las lesiones cerebrales en los neonatos con asfixia.

La asfixia al nacimiento causa una acidosis metabólica principalmente porque, al depletarse el oxígeno, el metabolismo de las células se vuelve anaeróbico, dando lugar a una acumulación de lactato (19). Esta acidosis metabólica causa hiperventilación,



hipocapnia y desarrollo de alcalosis respiratoria. Se ha demostrado que la hipocapnia exacerba las lesiones cerebrales dando lugar a consecuencias negativas. La hipocapnia altera el pH, reduce el flujo sanguíneo cerebral (por vasoconstricción y liberación de factores vasoactivos), altera los canales de potasio y afecta la homeostasis del calcio, contribuyendo todo esto a un mayor daño cerebral. La hipocapnia ha sido asociada con leucomalasia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral, trastornos del desarrollo cognitivo y déficit auditivo (20). Por lo tanto, puede también empeorar el daño cerebral en neonatos con asfixia.

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía neonatal incluyen una alteración inicial del estado de conciencia, del tono y de los reflejos, además de la posibilidad de desarrollar crisis convulsivas (9,21). La dificultad respiratoria ha sido con mucha frecuencia asociada con encefalopatía neonatal inicial (21). Muchos de los neonatos con asfixia son intubados como parte de las medidas de reanimación y permanecen con ventilación mecánica durante una parte del tratamiento con hipotermia o a lo largo de todo el manejo (22).

Impacto de la hipotermia en la oxigenación y la ventilación

La hipotermia leve permite una neuroprotección, principalmente por disminución de la demanda metabólica, minimizando la falla de energía secundaria. Una reducción de la temperatura corporal de 2 a 4°C en los neonatos que han sufrido asfixia puede disminuir su tasa de muerte celular, retardar los cambios metabólicos y aun retrasar el daño cerebral secundario (23). La tasa metabólica decrece entre 5% y 8% con

cada grado centígrado de disminución de la temperatura corporal. Con ello se reduce la utilización de glucosa y oxígeno, logrando así mitigar la falla energética que se presenta inmediatamente después del periodo de asfixia (24).

En general, la hipotermia tiene un efecto favorable y directo sobre los parámetros de oxigenación (Tabla 1). La hipotermia desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, requiriéndose entonces de una menor presión parcial de oxígeno para alcanzar un mismo nivel de saturación de la hemoglobina. Este desplazamiento a la izquierda impide, en cierta medida, la liberación de oxígeno hacia los tejidos, lo que se considera una apropiada adaptación fisiológica, dado que la hipotermia también disminuye la demanda de oxígeno. Pese a que se sospecha que la hipotermia empeora la hipertensión pulmonar provocada por la asfixia (25), muchos estudios aleatorios de niños con esta condición que fueron manejados con hipotermia, no reportan un incremento en la incidencia de hipertensión pulmonar persistente (1,26). Adicionalmente, la hipotermia puede también tener un cierto impacto en los mecanismos pulmonares (27). Los niños que han sufrido asfixia y que han sido tratados con hipotermia tienden a presentar un incremento en la compliance y una disminución en la presión media de la vía aérea y estos cambios se ven revertidos durante el proceso de recalentamiento (27), pudiendo entonces predisponer al neonato a un agravamiento de la hipertensión pulmonar persistente subyacente durante esa fase del tratamiento (27). Un agravamiento en la hipertensión pulmonar persistente, y el deterioro en la oxigenación que conlleva, tiene el potencial de hacer más evidente el



Tabla 1: Ventilación en recién nacidos con asfisia tratados con hipotermia

Parámetros	Cambios durante el tratamiento con hipotermia	Estrategias de manejo
Oxígeno (FiO ₂ y PO ₂)	La temperatura baja, desvía la curva de disociación a la izquierda. Se requiere de una PO ₂ baja para lograr el mismo nivel de saturación de hemoglobina	Evitar la hiperoxia (una baja PO ₂ es necesaria para alcanzar la misma saturación)
Presión media de la vía aérea (MAP)	Las bajas temperaturas incrementan la compliance y disminuye la presión media de la vía aérea	Optimizar el reclutamiento pulmonar y evitar la sobredistensión (puede requerirse una MAP menor). Monitoreo cuidadoso de los cambios en la compliance pulmonar durante el reclutamiento alveolar
Frecuencia ventilatoria	La disminución de la temperatura disminuye la tasa metabólica y con ello la producción de CO ₂	Evitar la hiperventilación por medio del ajuste de los parámetros ventilatorios
Presión pulmonar	La temperatura baja puede agravar la hipertensión pulmonar persistente (?)	Uso de Oxígeno y óxido nítrico según sea necesario para evitar la hipoxia mayor. Mantener una presión sanguínea adecuada. Considerar una ECMO cuando los tratamientos óptimos han fallado. Evitar la hiperoxia
Análisis de gases en sangre	La baja temperatura disminuye la PCO ₂ y aumenta el ph	La estrategia "pH-Stat" (corrección de pH y de la PCO ₂ a la temperatura corporal), se recomienda como el abordaje más juicioso
<p>Abreviaturas: ECMO = oxigenación con membrana extracorpórea; FIO₂ = fracción inspirada de oxígeno; NO = óxido nítrico, PCO₂, presión parcial de bióxido de carbono; PO₂= presión parcial de oxígeno.</p>		

daño cerebral en los niños con asfisia tratados con hipotermia.

Otro factor importante que ha de tomarse en cuenta es la variación entre la demanda y la utilización de oxígeno que ocurre durante el manejo con hipotermia, en particular durante las primeras horas de vida. En un estudio previo de niños con asfisia tratados con hipotermia, la saturación cerebral regional de oxígeno medida por medio de espectroscopia de reflectancia en el infrarrojo cercano (NIRS) aumenta del primer al segundo día de vida en todos los recién nacidos, independientemente de si ellos desarrollaron o no daño cerebral. No obstante, los recién nacidos que posteriormente desarrollaron daño cerebral, tuvieron una mayor saturación cerebral regional de oxígeno lo que puede dar lugar a un daño neuronal más severo, y una menor utilización de oxígeno por los tejidos muertos, o bien al fenómeno de perfusión excesiva que ocurre cuando el incremento en la perfusión cerebral sobrepasa a la demanda metabólica (28).

Como hemos mencionado con anterioridad, la hipotermia disminuye la tasa metabólica y por lo tanto conduce a un decremento en la producción de bióxido de carbono. Con respecto al recién nacido que ha sufrido asfisia, que es manejado con hipotermia, y que respira espontáneamente, esto significa que cualquier caída en la presión parcial de bióxido de carbono (por disminución en la producción de bióxido de carbono) se correlacionará con una disminución en la ventilación dependiente del estímulo de los quimiorreceptores inhibitorios del centro respiratorio, en un esfuerzo por mantener una presión parcial estable de bióxido de carbono. Sin embargo, con respecto al



neonato que ha sufrido asfixia manejada con hipotermia, que ha sido intubado, puede existir un riesgo de hiperventilación y alcalosis respiratoria si los parámetros del ventilador no se ajustan a la disminución de la producción de bióxido de carbono (22). El empeoramiento de la hipocapnia por hipotermia puede agravar el daño cerebral en los recién nacidos con asfixia tratados con hipotermia.

Evidencias para la mejor práctica en relación a la ventilación del recién nacido tratado con hipotermia

Muchos recién nacidos con asfixia son intubados al nacimiento como parte de las maniobras de reanimación, y permanecen con ventilación mecánica durante buena parte del tratamiento con hipotermia o bien a lo largo de todo el manejo. Estudios anteriores han reportado que el manejo ventilatorio de este tipo de pacientes resulta muy complejo (29), ya que se deben de tomar en cuenta todos los problemas que han sido discutidos anteriormente. El ajuste de los parámetros ventilatorios debe ser muy minucioso para optimizar la oxigenación y limitar la hipocapnia (Tabla 1).

La ventilación mecánica en los neonatos con asfixia tratados con hipotermia debe tener como meta optimizar el reclutamiento pulmonar y evitar la sobredistensión. Un reclutamiento pulmonar óptimo debe disminuir las atelectasias, las cuales reducen las aéreas efectivas de intercambio gaseoso en los pulmones y contribuyen a una vasoconstricción pulmonar hipóxica (25). En contraste, la sobredistensión debe ser evitada, ya que puede conducir a una hipotensión sistémica por disminución del retorno venoso, exacerbando la hipertensión

pulmonar persistente, agravando el transporte de oxígeno y con ello disminuir la perfusión hacia los órganos, particularmente al cerebro (30). No existe evidencia en estudios aleatorios controlados que sugieran la superioridad en la ventilación oscilatoria a alta frecuencia sobre la ventilación mecánica convencional en neonatos de término y pretérmino (31). En resumen, no se han llevado a cabo estudios específicos con el propósito de determinar cuál es el mejor método ventilatorio, entre todas las posibilidades existentes, para la ventilación mecánica en este tipo de pacientes.

Después de asegurar un adecuado reclutamiento pulmonar, optimizar la oxigenación consiste principalmente en limitar la hipertensión pulmonar persistente. Entre los neonatólogos se maneja una amplia gama de variantes en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente, lo que probablemente refleja la falta de información basada en evidencia para el tratamiento de este cuadro (32). Además, en la actualidad aún no se conoce cuáles son los valores ideales que aseguren una oxigenación óptima en recién nacidos con asfixia durante el tratamiento con hipotermia y estos parámetros probablemente varíen dependiendo de los días de vida extrauterina, como ha sido demostrado en las discusiones previas acerca de las variantes en el oxígeno utilizado y la demanda del mismo que ocurre durante el tratamiento con hipotermia. Se sabe que el aumento de la fracción inspirada de oxígeno tiene un efecto vasodilatador a nivel pulmonar y de esta manera se mejora la perfusión de oxígeno y se disminuye el riesgo de un mayor daño cerebral. No obstante, este incremento en la fracción inspirada de oxígeno debe ser monitorizada



cuidadosamente, ya que la hiperoxia o un exceso en la perfusión de oxígeno en relación a la demanda del mismo, pudiera empeorar las lesiones cerebrales causadas por la producción de radicales de oxígeno libres que pudieran, al mismo tiempo, empeorar la hipertensión pulmonar (33). A pesar de que la evidencia actual no apoya el uso temprano de óxido nítrico inhalado en niños pretérmino, se ha demostrado que disminuye la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en infantes de término y de pre-término con falla respiratoria hipóxica (34). Dado el potencial efecto benéfico agregado en la neuroprotección y el posible impacto de la hipertensión pulmonar persistente en la lesión cerebral, el uso temprano de óxido nítrico debe ser considerado como parte del tratamiento (35). Es importante considerar también las interacciones cardiopulmonares y optimizar la presión sanguínea en estos neonatos para limitar el cortocircuito de derecha a izquierda. Y como último recurso, la oxigenación con membrana extracorpórea debe ser tomada en cuenta para optimizar la oxigenación, ya que ha demostrado ser factible para el manejo de los neonatos con asfixia tratados con hipotermia (17). Se requieren más estudios para determinar los mejores valores para una óptima oxigenación y determinar cuáles son los mejores métodos para alcanzarla en estos pacientitos.

El siguiente paso importante es limitar la hipocapnia. Múltiples estudios han resaltado la importancia de prevenir la hipocapnia en neonatos con asfixia en ventilación, durante la hipotermia (29,36). Aún queda pendiente determinar cuál es el peor impacto sobre la perfusión cerebral un episodio de hipocapnia único, hipocapnia acumulativa y/o

fluctuaciones en la presión parcial de bióxido de carbono (29). Más aún, pudiera ser que la combinación de hipocapnia con hiperoxia diera lugar a mayores resultados adversos (36). Por otra parte, la hipercapnia debe también ser evitada, ya que se ha demostrado que altera el flujo sanguíneo cerebral por vasodilatación, deteriorando la autorregulación cerebral (37). Actualmente existen evidencias contradictorias con respecto a la eficacia de la hipercapnia permisiva en la protección cerebral. Aunque algunos estudios argumentan que esta técnica ayuda a evitar las lesiones cerebrales causadas por la ventilación (20), un estudio reciente en neonatos con bajo peso extremo encontró que la hipercapnia permisiva no disminuye la lesión pulmonar ni disminuye la mortalidad en neonatos (38). El beneficio de la hipercapnia permisiva como parte del tratamiento para neonatos que han sufrido asfixia y que son manejados con hipotermia, aún debe ser estudiada. Es necesario que se lleven a cabo un mayor número de estudios que monitoricen de manera continua la presión parcial de los niveles de bióxido de carbono y que ajusten de manera rápida los parámetros respiratorios, para mejorar el manejo ventilatorio de los pacientitos con estas características.

Actualmente existen 2 estrategias para monitorizar los cambios en la presión parcial de bióxido de carbono y el pH durante el tratamiento con hipotermia así como para realizar el ajuste en los parámetros ventilatorios, las cuales dependen de si la presión parcial de bióxido de carbono y el pH son corregidas o no por la temperatura. La estrategia "alfa-stat" no corrige la presión parcial de bióxido de carbono y el pH en base a la temperatura corporal; más bien, las



cuantifica a la temperatura corporal normal (37°C) de la misma manera que los gases sanguíneos son medidos en un laboratorio, si es que no se especifica de otra manera. De manera alternativa, la estrategia “pH-stat” ajusta estos parámetros tomando en cuenta la temperatura corporal actual del recién nacido. Bajo una temperatura de hipotermia, (33.5°C) la presión parcial de bióxido de carbono disminuirá y el pH aumentará en comparación con lo que sucede en condiciones de eutermia (37°C) (22,39), ya que la solubilidad de un gas en un líquido (como la sangre) disminuye al disminuir la temperatura, según las leyes de la física. En una revisión de 16 estudios en los que se comparó la eficacia de estas dos estrategias en el manejo de alteraciones acido-base, en el contexto de paro circulatorio por hipotermia profunda, se ha sugerido que la estrategia “pH-stat” debe ser de elección en la población pediátrica (40-44) Tales estudios no ha sido llevados a cabo aun en recién nacidos con asfixia manejados con enfriamiento. En muchos ensayos aleatorios controlados de hipotermia terapéutica utilizada como manejo para la asfixia (9,10), fue usada la estrategia “pH-stat” porque se consideró la forma más cuidadosa de mantener a un nivel fisiológico la presión parcial de bióxido de carbono y los niveles de pH. Con esta estrategia, los parámetros ventilatorios requieren ser disminuidos de manera más agresiva.

Conclusiones

El manejo respiratorio de los neonatos con asfixia tratados con hipotermia es complejo. Muchos factores específicamente relacionados con la asfixia y la hipotermia deben ser tomados en cuenta cuando se trata del manejo ventilatorio de estos neonatos,

para así ofrecerles el mejor cuidado posible. Actualmente se carecen de pruebas basadas en las mejores prácticas de utilización, para optimizar la oxigenación y ventilación en estos neonatos y así prevenir el desarrollo de un mayor daño cerebral. Es necesario que se lleven a cabo un mayor número de estudios para determinar cuál es el mejor modelo de ventilación y cuáles son los valores óptimos en los parámetros de oxigenación de estos pacientitos durante su manejo con hipotermia. Hasta entonces, el equipo médico tratante deberá mantenerlos estrechamente vigilados para mantener lo más posible la homeostasis, evitando hipoxemia, hiperventilación e hipocapnia.

Reconocimientos

Agradecemos al Sr. Wayne Ross Egers por su profesional corrección al idioma Inglés de este manuscrito. Pia Wintermark recibió una beca de financiación del FRSQ Clinical Research Scholar Career Award Junior 1 y una beca para nuevos investigadores por parte de la Fundacion SickKids y el CIHR Institute of Human Development, Child and Youth Health (IHDCYH).

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses financieros. Los patrocinadores no se involucraron en el diseño del estudio; la colección, análisis e interpretación de los datos; la redacción del reporte o la decisión de enviar el artículo para su publicación. No se recibieron honorarios, donativos u otra forma de pago para la preparación del presente manuscrito.

Referencias

1. Jacobs S, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Cochrane



- Database Syst Rev. 2013; 1:CD003311. doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3.
2. Hagberg H, David Edwards A, Groenendaal F. Perinatal brain damage: the term infant. *Neurobiol Dis.* 2015; pii: S0969-9961(15)30057-7. doi:10.1016/j.nbd.2015.09.011.
 3. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Cebioglu M, Morelli M, Herrera-Marschitz M. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. *EPMA J.* 2011;2:197–210. doi:10.1007/s13167-011-0087-9.
 4. Gieron-Korthals M, Colon J. Hypoxic-ischemic encephalopathy in infants: new challenges. *Fetal Pediatr Pathol.* 2005;24:105–120. doi:10.1080/15227950500184958.
 5. Perlman J. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther.* 2006;28:1353–1365. doi:10.1016/j.clinthera.2006.09.005.
 6. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361:1349–1358. doi:10.1056/NEJMoa0900854.
 7. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, Goodwin J, Halliday H, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Linsell L, Omar O, Thoresen M, Tusor N, Whitelaw A, Edwards D; TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:140–149. doi:10.1056/NEJMoa1315788.
 8. Davidson J, Wassink G, van de Heuvel L, Bennet L, Gunn A. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy—where to from here? *Front Neurol.* 2015;6:198. doi:10.3389/fneur.2015.00198.
 9. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365:663–670. doi:10.1016/S0140-6736(05)17946-X.
 10. Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz R, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finan NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:1574–1584. doi:10.1056/NEJMcp050929.
 11. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, Gustafson KE, Leach TM, Green C, Bara R, Petrie Huitema CM, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Das A, Hammond J, Peralta-Carcelen M, Evans PW, Heyne RJ, Wilson-Costello DE, Vaucher YE, Bauer CR, Dusick AM, Adams-Chapman I, Goldstein RF, Guillet R, Papile LA, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366:2085–2092. doi:10.1056/NEJMoa1112066.
 12. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muehle R; neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010;126:e771–e778. doi:10.1542/peds.2009–2441.
 13. Edwards A, Brocklehurst P, Gunn A, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. 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. doi:10.1136/bmj.c363.
 14. Shah P. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:238–246. doi:10.1016/j.siny.2010.02.003.
 15. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Glycolysis and perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Dev Neurosci.* 2005;27:185–190. doi:10.1159/000085991.
 16. Danilov CA, Fiskum G. Hyperoxia promotes astrocyte cell death after oxygen and glucose deprivation. *Glia.* 2008;56:801–808. doi:10.1002/glia.20655.
 17. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J*



- Pediatr. 2011;158:e19–e24. doi:10.1016/j.jpeds.2010.11.008.
18. Al Balushi A, Guibault MP, Wintermark P. Secondary increase of lactate levels in asphyxiated newborns during hypothermia treatment: a reflect of suboptimal hemodynamics (A case series). *AJP Rep.* 2015;6:e48–e58. doi:10.1055/s-0035-1565921.
19. Alistair J, Bennet L. Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models. *Clin Perinatol.* 2009;36:579–593. doi:10.1016/j.clp.2009.06.007.
20. Zhou W, Liu W. Hypercapnia and hypocapnia in neonates. *World J Pediatr.* 2008;4:192–196. doi:10.1007/s12519-008-0035-5.
21. American college of obstetricians and Gynecologists' task force on neonatal encephalopathy. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, 2nd edition. *Obstet Gynecol.* 2014;123:896–901. doi:10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2.
22. Wintermark P. Brain cooling for asphyxiated newborns: the impact on respiratory mechanics, oxygenation and ventilation. *Can J Respir Ther (CJRT).* 2012;48:13–16.
23. Selway L. Hypoxic ischemic encephalopathy and hypothermic intervention for newborns. *Adv Neonatal Care.* 2010;10:60–66. doi:10.1097/ANC.0b013e3181d54b30.
24. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:513–530. doi:10.1097/01.WCB.0000066287.21705.21.
25. Benumof JL, Wahrenbrock EA. Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977;42:56–58.
26. Wood T, Thoresen M. Physiological response to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:87–96. doi:10.1016/j.siny.2014.10.005.
27. Dassios T, Austin T. Respiratory function parameters in ventilated newborn infants undergoing whole body hypothermia. *Acta Paediatr.* 2014;103:157–161. doi:10.1111/apa.12476.
28. 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;32:555–564. doi:10.1055/s-0034-1396692.
29. Pappas A, Shankaran S, Lupton A, Langer J, Bara R, Ehrenkranz R, Goldberg R, Das A, Higgins R, Tyson J, Walsh M; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011;158:752–758. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.019.
30. Cheifetz IM, Craid DM, Quick G, McGovern JJ, Cannon ML, Ungerleider RM, Smith PK, Meliones JN. Increasing tidal volumes and pulmonary overdistension adversely affect pulmonary vascular mechanics and cardiac output in a pediatric swine model. *Crit Care Med.* 1998;26:710–716.
31. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD000104. doi:10.1002/14651858.CD000104.pub4.
32. Shivananda S, Ahliwalia L, Kluckow M, Luc J, Jankov R, McNamara P. Variation in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a survey of physicians in Canada, Australia, and New Zealand. *Am J Perinatol.* 2012;29:519–526. doi:10.1055/s-0032-1310523.
33. Konduri GG, Bakhtashvili I, Eis A, Pritchard K Jr. Oxidant stress from uncoupled nitric oxide synthase impairs vasodilation in fetal lambs with persistent pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H1812–H1820. doi:10.1152/ajpheart.00425.2006.
34. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD000399. doi:10.1002/14651858.CD000399.pub2.
35. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment— from bench to bedside. *Exp Neurol.* 2015;263:235–243. doi:10.1016/j.expneurol.2014.10.017.
36. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F49–52. doi:10.1136/adf.2003.048785.



37. Kaiser J. Neurological sequelae following mechanical ventilation. In: Berger I, Schimmel MS, Editors. *Hot Topics in Neonatal Neurology*. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2008. pp. 83–107.
38. Thome U, Genzel O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, Avenarius S, Topf HG, Zimmermann A, Faas D, Timme K, Kleinlein B, Buxmann H, Schenk W, Segerer H, Teig N, Gebauer C, Hentschel R, Heckmann M, Schlösser R, Peters J, Rossi R, Rascher W, Böttger R, Seidenberg J, Hansen G, Zernickel M, Alzen G, Dreyhaupt J, Muche R, Hummler HD; PHELBI Study Group. Permissive hypercapnia in extremely low birth weight infants (PHELBI): a randomized controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:534–543. doi:10.1016/S2213-2600(15)00204-0.
39. Groenendaal F, De Vooght KM, van Bel F. Blood gas values during hypothermia in asphyxiated term neonates. *Pediatrics*. 2009;123:170–172. doi:10.1542/peds.2008-1955.
40. Duebener LF, Hagino I, Sakamoto T, Mime LB, Stamm C, Zurakowski D, Schäfers HJ, Jonas RA. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral microcirculation: alpha-stat versus pH-stat. *Circulation*. 2002;106:1103–1108. doi:10.1161/01.cir.0000032916.33237.a9.
41. Du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, Hickey PR, Riviello J, Wessel DL, Roth SJ, Burrows FA, Walter G, Farrell DM, Walsh AZ, Plumb CA, del Nido P, Burke RP, Castaneda AR, Mayer JE Jr, Newburger JW. Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:991–1000;discussion 1000–1001. doi:10.1016/S0022-5223(97)70013-8.
42. Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB. Comparison of pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary bypass on cerebral oxygenation and blood flow in relation to hypothermic circulatory arrest in piglets. *Anesthesiology*. 1998;89:110–118.
43. Pokela M, Dahlbacka S, Biancari F, Vainionpää V, Salomäki T, Kiviluoma K, Rönkä E, Kaakinen T, Heikkinen J, Hirvonen J, Ronsi P, Anttila V, Juvonen T. pH-stat versus alpha-stat perfusion strategy during experimental hypothermic circulatory arrest: a microdialysis study. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1215–1226. doi:10.1016/S0003-4975(03)00834-8.
44. Skaryak LA, Chai PJ, Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM. Blood gas management and degree of cooling: effects on cerebral metabolism before and after circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:1649–1657. doi:10.1016/S0022-5223(95)70026-9.