

La hipotermia, un tratamiento neuroprotector en la encefalopatía hipoxicoisquémica neonatal

En mayo de 2005, el National Institute of Chile Health and Human Development (NICHHD) convocó una reunión de trabajo para evaluar el estado del conocimiento de la seguridad y la eficacia de la hipotermia como tratamiento neuroprotector de la encefalopatía hipoxicoisquémica neonatal (EHIN)¹. Los participantes, entre ellos el presidente actual y el expresidente del Committee on Fetus and Newborn de la American Academy of Pediatrics (AAP), revisaron la evidencia actual y buscaron las lagunas del conocimiento y sus consecuencias clínicas. Acordaron que los conocimientos actuales apoyan la conclusión de que la hipotermia leve o moderada promete mejorar la lesión neurológica tras una agresión hipoxicoisquémica perinatal.

OBJETIVOS

Los objetivos de este comentario son revisar brevemente las generalidades y el conocimiento actual de la eficacia terapéutica y la seguridad de una hipotermia leve o moderada para prevenir la muerte y la discapacidad grave en los neonatos que han sufrido una agresión hipoxicoisquémica significativa y aconsejar precaución y restricciones a la inmediata puesta en marcha de este tratamiento antes de la publicación de mayor cantidad de pruebas corroborantes.

GENERALIDADES

La carencia de un abordaje terapéutico definitivo de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) sigue siendo una de las frustraciones clínicas de la medicina neonatal contemporánea. El funesto pronóstico de los neonatos que padecen una grave agresión asfíctica durante el período perinatal ha variado poco pese a los avances en la aplicación de técnicas diagnósticas y de apoyo vital multiorgánico a los recién nacidos²⁻⁵. Los avances terapéuticos en el tratamiento de la encefalopatía de los niños mayorcitos y los adultos no han sido aplicables a los neonatos, en parte por su distinta etiología⁶. Además, y al contrario que en los pacientes de mayor edad, la etiología, el inicio y la duración de la agresión hipoxicoisquémica perinatal son variables y, con frecuencia, desconocidos.

Primeros estudios

En los años cincuenta y sesenta, Miller y Westin estudiaron la base fisiológica del papel neuroprotector de la

hipotermia en el tratamiento de la "asfixia neonatorum", primero en animales recién nacidos y luego en neonatos^{7,8}. Tanto ellos como otros autores demostraron la mejoría de la supervivencia sin parálisis cerebral ni retraso intelectual en los neonatos apnéicos enfriados con rapidez a 23-32 °C tras el fracaso de las técnicas convencionales de reanimación neonatal⁹⁻¹³. Pese a sus resultados, la hipotermia no se convirtió en un tratamiento aceptado en la asistencia neonatal, en parte porque nunca fueron evaluados mediante ensayos aleatorizados controlados.

Hipotermia durante la cirugía cardíaca

En los años sesenta se instauró la parada circulatoria hipodérmica (temperatura interna 18-20 °C) para facilitar la reparación de la cardiopatía congénita compleja¹⁴. Esta técnica permitió la reparación definitiva más temprana de defectos complejos y, por lo tanto, menor morbilidad cardíaca durante la lactancia y la primera infancia. Se adoptó universalmente, aunque no se había establecido la duración de la isquemia sin incurrir en una lesión permanente del sistema nervioso central. La heterogeneidad de las lesiones y la falta de uniformidad de los procedimientos operatorios y de la duración de la parada circulatoria dificultaron las conclusiones acerca de la seguridad. Algunas series de casos publicaron malos resultados neurológicos relacionados con la mayor duración de la parada, aunque el papel del grado de enfriamiento es dudoso¹⁵⁻¹⁷. El Boston Circulatory Arrest Trial comparó la hipotermia profunda con la parada circulatoria y la hipotermia profunda con el cortocircuito cardiopulmonar de bajo flujo en los lactantes con una sola lesión. En este estudio, todos los grupos mostraron más problemas del desarrollo neurológico que los esperados para su edad y, al crecer, los niños manifestaron más déficit funcional, lo que pudo incidir sobre sus logros educacionales¹⁸⁻²⁰.

Estudios actuales

Varios grupos han demostrado recientemente en varios modelos animales que la hipotermia leve o moderada (33-34 °C), selectiva o corporal, aplicada a las pocas horas de un episodio asfíctico agudo es neuroprotectora²¹⁻²⁶. Además, ha mejorado la definición de la patogenia de la lesión neural debida a una agresión hipoxicoisquémica^{27,28} y se han desarrollado mecanismos técnicamente aplicables para enfriar a los neonatos²⁹.

Tras realizar estudios piloto para identificar temas técnicos y de seguridad (unos 104 recién nacidos sometidos a distintos regímenes de hipotermia)^{29,30-35} se iniciaron ensayos aleatorizados controlados (EAC) para estudiar la hipotermia en los neonatos a término y casi a término (≥ 35 -36 semanas de gestación) con EHI. Hasta ahora sólo se han publicado tres ensayos, con 250 recién nacidos tratados con hipotermia y 257 controles con apoyo térmico rutinario en conjunto. Fueron los de Eicher et al, que utilizaron el enfriamiento corporal con bolsas de hielo en la superficie y sábanas de enfriamiento^{36,37}, Gluckman et al³⁸, que utilizaron un dispositivo experimental de enfriamiento cefálico (Cool Cap), y la Neonatal Research Network (NRN, Shankaran et al), que utilizaron el enfriamiento corporal con sábanas de enfriamiento³⁹. Estos ensayos evaluaron el resultado principal compuesto por muerte o discapacidad del desarrollo neurológico a los 12³⁷ o 18^{38,39} meses de edad. Las tablas 1 y 2 resumen las características de los ensayos y los distintos resultados. Los tres estudios publicados difirieron considerablemente en cuanto a la metodología, los criterios de inclusión y la evaluación de seguimiento. Se están realizando otros tres EAC —el ensayo TOBY⁴⁰, el ensayo Infant Cooling Evaluation⁴¹ y un estudio de Simbruner y en neo.nEuro.network⁴²— que comparten similitudes con los informes publicados respecto a los criterios de inclusión, la metodología y los resultados, lo que posibilita efectuar el metanálisis.

DISCUSIÓN

La pregunta de si la eficacia es suficiente no ha tenido una respuesta adecuada. Las comparaciones son difíciles por la variación de la metodología y los resultados de los estudios. La mejoría del resultado principal compuesto por muerte o discapacidad moderada y grave a los 18 meses de edad sólo es estadísticamente significativa en un ensayo³⁹ (NRN). Los criterios gasométricos de inclusión en este estudio fueron menos estrictos que en los demás, y el resultado principal incluyó tanto la discapacidad moderada como la grave. No hubo mejoría significativa independiente de la supervivencia ni de la supervivencia sin discapacidad. La influencia de la gravedad inicial del estado clínico sobre el resultado final es dudosa porque ninguno de los estudios fue diseñado para demostrar la relación entre la gravedad clínica a la inclusión y los resultados finales. Los recién nacidos con manifestaciones menos intensas de la EHIN pudieran correr menor riesgo de resultado grave. Por otra parte, la inclusión de la discapacidad moderada como componente del resultado principal del estudio pudo disminuir la probabilidad de mostrar una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento y de control.

La seguridad se abordó tanto en los ensayos piloto iniciales como en los EAC, aunque en algunos de forma más exhaustiva^{29,30-39}. El síndrome de lesión por frío,

TABLA 1. Comparación de la metodología de estudio de los EAC

Estudio	Fechas de inclusión	Número de sujetos	Criterios neonatales	Criterios diagnósticos	Manejo de la hipotermia
Eicher ^{36,37} (7 centros, 6 de seguimiento)	1998-2001	H = 32; C = 33	EG ≥ 35 semanas; PN ≥ 2 kg; exclusiones: corioamnionitis materna, sepsis al nacer, PN o PC < 10%, O presunta anomalía cromosómica	Uno de: pH AU ≤ 7 ; EB AU ≥ 13 ; Apgar a los 10 min ≤ 5 ; reanimación durante ≥ 5 min; FC < 80 durante ≥ 15 min; O SaO ₂ postnatal $\leq 70\%$ o PaO ₂ ≤ 35 durante 20 min y evidencia de isquemia; Y DOS de: anomalía del tono, los reflejos, el estado de consciencia, convulsiones, postura, disfunción autonómica	Inicialmente bolsas de hielo alrededor de la cabeza y el cuerpo, sábana con agua fría circulante para mantenimiento; T objetivo: $33 \pm 0,5$ °C rectal; edad de inclusión: 3,1-4,6 h; tiempo medio hasta T objetivo ≈ 120 min; duración 48 h; calentamiento: 0,5 °C/h
Gluckman ³⁸ (25 centros)	1999-2002	H = 116; C = 118	EG ≥ 36 semanas; PN $\geq 1,8$ kg; exclusiones: anticonvulsivantes profilácticas, anomalía congénita mayor, hemorragia intracraneal traumática, RCIU intenso, PC < -2 DE, moribundo	Apgar a los 10 min ≤ 5 Y reanimación durante ≥ 10 min; O pH de cordón ≤ 7 o EB de cordón ≥ 16 O pH sanguíneo ≤ 60 min ≤ 7 O EB ≥ 16 ; Y: letargia, estupor o coma Y uno o más de: hipotonía, anomalía de los reflejos, succión débil o ausente, O convulsiones clínicas	Cabeza: enfriamiento con gorro con agua circulante a 8-12 °C; cuerpo: calefactor radiante servocontrolado; T objetivo: cabeza, no informado; rectal: 34-35 °C; edad media de inclusión 4,8 h; tiempo hasta la T objetivo: menos de 2 h; duración: 72 h; calentamiento: 0,5 °C/h
Shankaran ³⁹ (NRN) (15 centros)	2000-2003	H = 102; C = 106	EG ≥ 36 semanas; PN $\geq 1,8$ kg; exclusiones: anomalía congénita mayor, RCIU intenso, moribundo	pH en sangre de cordón ≤ 60 min ≤ 7 o EB ≥ 16 ; O pH 7,01-7,15 o EB 10-15,9; O episodio perinatal agudo sin gasometría Y Apgar a los 10 min ≤ 5 o ventilación durante 10 min; Y convulsión O un signo neurológico anormal en al menos tres categorías entre: grado de consciencia, actividad espontánea, postura, tono, reflejos primitivos, sistema autónomo	Enfriamiento corporal total con sábana(s) con agua fría circulante; T objetivo: 33,5 °C esofágica; edad de inclusión: 4,3 $\pm$ 1,3 h; tiempo hasta la T objetivo ≤ 90 min; duración 72 h; calentamiento: 0,5 °C/h

H: hipotermia; C: control; EG: edad gestacional; PN: peso al nacimiento; PC: perímetro craneal; AU: arteria umbilical; EB: exceso de base; T: temperatura; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; DE: desviación estándar.

TABLA 2. Comparación de la gravedad y los resultados de los EAC

Estudio	Estado neurológico a la inclusión	Resultados principales	Estado al seguimiento	Muertes	Función cognitiva	Función motora	Estado neurológico	Otros
Eicher ^{36,37}	Estadio III de Sarnat: H = 25 (78%); C = 25 (76%); estadio II de Sarnat H = 5; C = 5	Función motora PDI Bayley $\geq$ 2 DE por debajo de la media $\leq$ 70 O muerte a los 12 meses	Retirado antes del final del estudio: H = 2; pérdida o datos incompletos: H = 5; C = 8	H = 10 (31%); C = 14 (42%); retirada de apoyo: H = 9; C = 9; muertes tardías ^a C = 1	Grave (MDI < 70): H = 4 (24%); grave (MDI < 70): H = 4 (24%); (MDI 70-84): H = 2 (11%); C = 1 (8%)	Grave (PDI < 70): H = 4 (24%); C = 7 (64%); moderada (PDI 70-84): H = 5 (29%); C = 0	Tetraplejía espástica: 2 (no se menciona el grupo); convulsiones: H = 1	Sordera: H = 2; C = 3; ceguera cortical: C = 1; defectos visuales corticales: H = 2; lentes correctoras: H = 2; C = 1
Gluckman ³⁸	aEEG grave: H = 47 (36%); C = 32 (27%); aEEG moderado: H = 63 (54%); C = 76 (64%); convulsiones: H = 68 (59%); C = 75 (75%)	MDI Bayley < 70; GMF grado 3-5 o alteración visual cortical bilateral O muerte a los 18 meses	Pérdida de seguimiento: H = 8; C = 8	H = 36 (33%); C = 42 (38%); retirada de apoyo: no informada; muertes tardías ^b : H = 9; C = 16	MDI Bayley < 70: H = 21 (30%); C = 24 (39%)	PDI Bayley < 70: H = 21; C = 23	GMF 3-5: H = 14; C = 21; epilepsia: H = 11; C = 11	Alteración visual cortical bilateral: H = 7 (10%); C = 11 (17%); sordera neuro- sensorial bilateral: H = 5; C = 3; discapacidad múltiple: H = 15 (21%); C = 20 (32%)
Shankaran ³⁹ (NRN)	Grave: H = 32 (32%); C = 40 (38%); moderada: H = 69 (68%); C = 66 (62%); convulsiones: H = 44 (43%); C = 51 (48%)	Discapacidad moderada: MDI Bayley 70-84 Y GMF grado 2 O sordera, sin ayudas, O convulsiones; O discapacidad grave: MDI Bayley < 70, GMF grado 3-5, sordera con ayuda O ceguera O muerte a los 18 meses	Pérdida de seguimiento: C = 3	H = 24 (24%); C = 38 (36%); retirada de apoyo: H = 12; C = 27; muertes tardías ^c : H = 5; C = 9	MDI Bayley < 70 ^d : H = 19 (25%); C = 24 (34%); MDI Bayley 70-84: H = 17 (23%); C = 13 (21%)	PDI Bayley < 70: H = 20 (27%); C = 22 (35%); PDI Bayley 70-84: H = 8 (11%); C = 6 (10%)	Parálisis cerebral discapacitante: H = 15 (19%); C = 19 (30%)	Ceguera: H = 5 (7%); C = 9 (14%); sordera intensa: H = 3 (4%); C = 4 (6%)

H: hipotermia; C: control; GMF: sistema de clasificación de la función motora grosera; aEEG: electroencefalograma integrado en amplitud; ^amuertes después de la primera semana; ^bcomunicación personal del autor; ^cmuertes después del alta; se muestran los porcentajes; ^ddatos no disponibles: H: 3, C: 6;

una posible complicación de la hipotermia terapéutica, puede provocar esclerodema, lesión multiorgánica (especialmente hemorragia pulmonar, insuficiencia renal y coagulopatía intravascular diseminada), hipovolemia, inestabilidad de la glucosa e hipertensión pulmonar^{43,44}. Sin embargo, hasta ahora no se han publicado efectos adversos graves, aunque los tres EAC observaron efectos cardiovasculares reversibles, concretamente bradicardia sinusal e hipotensión. En uno de los primeros estudios piloto Thoresen informó que algunas medicaciones concurrentes exacerbaban los efectos cardiovasculares adversos, tanto durante el enfriamiento como durante el calentamiento⁴⁵. Gluckman³⁸ informó del aumento de las enzimas hepáticas y Eicher³⁶ observó un incremento de la coagulopatía tardía (varios días tras el calentamiento) e hipertensión pulmonar más persistente, que necesitó de tratamiento con óxido nítrico inhalado, en los neonatos tratados con hipotermia. Las causas notificadas de muerte incluyen el fracaso multiorgánico, aunque es dudoso si fue consecuencia de la agresión hipoxicoisquémica inicial o del tratamiento con hipotermia³⁷⁻³⁹. El calentamiento excesivo tras una agresión hipoxicoisquémica puede ser nocivo y magnificar cualquier diferencia de resultado entre los grupos de tratamiento^{46,47}. En el ensayo NRN, 41 recién nacidos del grupo de control presentaron hipotermia (temperatura interna > 38 °C) al menos en una ocasión durante el período de estudio³⁹. Eicher informó de temperatura interna elevada en los recién nacidos tratados y de control tanto durante el estudio como en la semana siguiente³⁶.

La conferencia de la NICHD encontró muchas preguntas significativas sin responder antes de poder recomendar la puesta en práctica universal. Entre ellas se encuentran:

- 1) ¿Cuál es la técnica más eficaz, el enfriamiento cefálico con o sin enfriamiento corporal intenso o el enfriamiento corporal intenso?
- 2) ¿Cuál es la duración más eficaz y segura del enfriamiento: 48 horas, 72 horas o un periodo más prolongado?
- 3) ¿Cuál es la temperatura más adecuada: 33, 33.5, 34, 34.5 °C u otra?
- 4) ¿Cuál es el objetivo anatómico más importante del SNC: cortical superficial o cortical profundo/tronco cerebral?

5) ¿Quiénes son los recién nacidos con mayores probabilidades de beneficio y cuál es la mejor manera de identificarlos: la edad gestacional, la historia predisponente, los criterios clínicos, los electroencefalográficos o los de imagen?

6) ¿Cuál es la edad óptima tras el parto para instaurar la hipotermia y cuándo es demasiado tarde?

7) ¿Cuáles son la cronología y el método más seguros para el calentamiento?

8) ¿Cómo cambia la incidencia y el espectro de resultados adversos del desarrollo neurológico a los 4 años de edad, a los 8 años de edad y a mayor edad?

RECOMENDACIONES

Los participantes en la reunión de trabajo de los NICHD concluyeron que la hipotermia terapéutica debe considerarse en la actualidad un tratamiento en evolución, del que no se han establecido la eficacia ni la seguridad a largo plazo¹. Indicaron que, dada la heterogeneidad de la etiología y la patogenia de la EHI, es probable que ninguna intervención aislada produzca un resultado favorable en todos los recién nacidos tratados.

Tras la revisión de los tres EAC publicados³⁶⁻³⁹, el Committee on Fetus and Newborn concluye que:

1. La hipotermia terapéutica es un tratamiento promotor que debe ser considerado de investigación hasta que los ensayos en curso sobre neonatos confirmen su eficacia y seguridad a corto plazo. Está por definir su eficacia y seguridad a largo plazo.

2. Se debe apoyar la finalización de los tres grandes ensayos aleatorizados controlados en realización⁴⁰⁻⁴² de forma que se alcance la cifra de inclusión de neonatos prevista.

3. Es necesario realizar otros ensayos que definan la estrategia de enfriamiento más eficaz.

4. Se debe establecer un registro de encefalopatía perinatal para facilitar la recogida de datos sobre el diagnóstico, el tratamiento y el resultado.

5. Si se pusiera en práctica la hipotermia terapéutica fuera de un ensayo aleatorizado controlado, los médicos deberán seguir los protocolos publicados, garantizar el seguimiento sistemático de los supervivientes aplicando las medidas aceptadas existentes y remitir sus datos a los registros nacionales o internacionales ya establecidos. Se debe informar a los padres del estado actual del tratamiento con hipotermia y obtener de ellos el consentimiento para este procedimiento.

6. Es esencial el seguimiento a mayor plazo, al menos hasta la edad escolar.

CONCLUSIÓN

Existen sustanciales dudas de la seguridad y la eficacia de la hipotermia leve o moderada como intervención neuroprotectora de los neonatos que han padecido una agresión hipoxicoisquémica perinatal productora de encefalopatía. Es esencial completar los ensayos en curso y el seguimiento a largo plazo de los supervivientes. Por lo tanto, es prematura la puesta en práctica generalizada fuera de los límites de los ensayos controlados.

LILLIAN R. BLACKMON, MD^a, ANN R. STARK, MD^b,
Y EL COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AMERICAN ACADEMY
OF PEDIATRICS
De ^aDepartment of Pediatrics, Division of Neonatology,
University of Maryland School of Medicine, Baltimore,
Maryland, Estados Unidos, y ^bDepartment of Pediatrics, Section
on Neonatology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas,
Estados Unidos.

Committee on Fetus and Newborn (2005-2006)

Ann R. Stark, MD, Presidente
David H. Adamkin, MD
Daniel G. Batton, MD
Edward F. Bell, MD
Susan E. Denson, MD
William A. Engle, MD
Gilbert I. Martin, MD
Lillian R. Blackmon, MD, Presidente del comité anterior

Coordinadores

Keith J. Barrington, MD, Canadian Paediatric Society,
Presidente del Fetus and Newborn Committee
Gary Hankins, MD, American College of Obstetricians and
Gynecologists, Presidente del Committee on Obstetric Practices
Kay M. Tomashek, MD, MPH, Centers for Disease Control and
Prevention
Carol Wallman, MSN, RNC, NNP, National Association of
Neonatal Nurses, Association of Women's Health, Obstetric
and Neonatal Nurses
Tonse N.K. Raju, MD, DCH, Pregnancy and Perinatology Branch,
National Institutes of Child Health and Human Development

Personal

James Couto, MA

BIBLIOGRAFÍA

1. Higgins R, Raju T, Perlman J, et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the NICHD Workshop. *J Pediatr*. 2006;148:170-5.
2. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33:696-705.
3. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr*. 1981;98:112-7.
4. Ekert P, Perlman M, Steinlin M, Hao Y. Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. *J Pediatr*. 1997;131:613-7.
5. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:655-9.
6. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100:1004-14.
7. Miller JA Jr, Miller FS, Westin B. Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. *Biol Neonat*. 1964;20:148-63.
8. Westin B, Nyberg R, Miller JA Jr, Wedenberg E. Hypothermia and transfusion with oxygenated blood in the treatment of asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr*. 1962;51 (suppl 139):1-80.
9. Dunn JM, Miller JA Jr. Hypothermia combined with positive pressure ventilation in resuscitation of the asphyxiated neonate: clinical observations in 28 infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;104:58-67.
10. Miller JA Jr. New approaches to preventing brain damage during asphyxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110:1125-33.
11. Ehrström J, Hirvensalo M, Donner M, Hietalahti J. Hypothermia in the resuscitation of severely asphyctic newborn infants: a follow-up study. *Ann Clin Res*. 1969;1:40-9.

12. Cordey R. Hypothermia in resuscitating newborns in white asphyxia: a report of 14 cases. *Obstet Gynecol.* 1964;24:760-7.
13. Cordey R, Chioloro R, Miller JA Jr. Resuscitation of neonates by hypothermia: report on 20 cases with acid-base determination on 10 cases and the long-term development of 33 cases. *Resuscitation.* 1973;2:169-81.
14. Kirklin JW, Dawson B, Devloo RA, Theye RA. Open intracardiac operations: use of circulatory arrest during hypothermia induced by blood cooling. *Ann Surg.* 1961;154:769-76.
15. Weiss M, Weiss J, Cotton J, Nicolas F, Binet JP. A study of the electroencephalogram during surgery with deep hypothermia and circulatory arrest in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:316-29.
16. Brunberg JA, Reilly EL, Doty DB. Central nervous system consequences in infants of cardiac surgery using deep hypothermia and circulatory arrest. *Circulation.* 1974;50 (suppl 11):60-9.
17. Clarkson PM, MacArthur BA, Barratt-Boyes BG, Whitlock RM, Neutze JM. Developmental progress after cardiac surgery in infancy using hypothermia and circulatory arrest. *Circulation.* 1980;62:855-61.
18. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1995;332:549-55.
19. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KCK, et al. Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1999;100:526-32.
20. Bellinger DC, Wypij D, DuPlessis AJ, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1385-96.
21. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Tollefsbol G, Garcia D. Modest hypothermia provides partial neuroprotection for ischemic neonatal brain. *Pediatr Res.* 1994;35:436-42.
22. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res.* 1995;37:667-70.
23. Gunn AJ, Gunn TR, De Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997;99:248-56.
24. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics.* 1998;102:1098-106.
25. Bona E, Hagberg H, Loberg EM, Bagenholm R, Thoresen M. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome. *Pediatr Res.* 1998;43:738-45.
26. Tooley JR, Satas S, Porter H, Silver IA, Thoresen M. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol.* 2003;53:65-72.
27. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2004;351:1985-95.
28. McLean C, Ferriero DM. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol.* 2004;28:425-32.
29. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics.* 1998;102:885-92.
30. Simbruner G, Haberl C, Harrison V, Linley L, Willeitner AE. Induced brain hypothermia in asphyxiated human newborn infants: a retrospective chart analysis of physiological and adverse effects. *Intensive Care Med.* 1999;25:1111-7.
31. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2000;106:684-94.
32. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics.* 2001;107:480-4.
33. Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0°C and 34.5°C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics.* 2003;111:244-51.
34. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics.* 2002;110:377-85.
35. Jacobs SE. ICE (Infant Cooling Evaluation) Trial: a pragmatic multi-centred randomized controlled trial of whole body cooling for term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Presented at: NICHD Workshop on Hypothermia and Perinatal Asphyxia; Bethesda, MD; May 18-19, 2005:18-19.
36. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005;32:18-24.
37. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005;32:11-7.
38. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365:663-70.
39. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:1574-84.
40. Azzopardi D, et al. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy [consultado 29/11/2005]. Disponible en: www.npeu.ox.ac.uk/toby
41. Jacobs S, Morley C. Infant Cooling Evaluation Trial [consultado 29/11/2005]. Disponible en: www.ctc.usyd.edu.au/6registry/PTO367.htm
42. Simbruner G; neo.nEuro.network. Induced systemic hypothermia in asphyxiated new-born infants: a randomized, controlled, multicenter study [consultado 29/11/2005]. Disponible en: http://neonatal-research.at/php/detail.php?artnr_4367&ukatnr_11237&ukatname_Department
43. Bower BD, Jones LF, Weeks MM. Cold injury in the newborn: a study of 70 cases. *Br Med J.* 1971;5169:303-9.
44. Culic S. Cold injury syndrome and neurodevelopmental changes in survivors. *Arch Med Res.* 2005;36:532-8.
45. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2000;106:92-9.
46. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987;7:729-38.
47. Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, et al. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:380-9.