

Hipotermia en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal: hipotermia leve y distribución de las lesiones cerebrales en neonatos

M.A. Rutherford^a, D. Assopardi^b, A. Whitelaw^c, F.M. Cowan^b, S. Renowden^d, A.D. Edwards^{a,b} y M. Thoresen^{c,d}

Tanto la hipotermia inducida mediante el enfriamiento corporal total (ECT) como la causada por el enfriamiento cefálico selectivo (ECS) reduce la lesión cerebral tras la hipoxia-isquemia en los animales recién nacidos, pero se desconoce cómo modifican estos tratamientos la incidencia o el patrón de lesión cerebral en el neonato. Para evaluar este punto, se estudió mediante resonancia magnética en el período neonatal a 14 recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) tratados con ECS, 20 recién nacidos con EHI tratados con ECT y 53 recién nacidos no sometidos a hipotermia con una EHI de gravedad similar. Los recién nacidos que cumplieron criterios estrictos de EHI fueron incluidos en el estudio tras la evaluación de un EEG de amplitud integrada (aEEG). El enfriamiento comenzó antes de transcurridas 6 h del nacimiento y continuó durante 48-72 h. La hipotermia no se asoció con lesiones inesperadas o insólitas, y la prevalencia de hemorragia intracraneal fue similar en los 3 grupos. Ambos tipos de hipotermia se asociaron con una disminución de las lesiones talámicas y de los ganglios basales, que predicen una evolución anormal. Esta disminución fue significativa en los recién nacidos con un aEEG de afectación moderada, pero no en los que tuvieron un aEEG grave. Los recién nacidos tratados con ECS mostraron una disminución de la incidencia de lesiones corticales graves.

La lesión hipóxico-isquémica cerebral perinatal sigue siendo una causa importante de discapacidad neurológica, y afecta al 15-28% de los niños con parálisis cerebral¹. El tratamiento actual de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es de sostén, con tratamiento rápido de las convulsiones y estabilización de los parámetros fisiológicos. Los estudios sobre

animales han demostrado que la hipotermia leve, con disminución de la temperatura corporal en 3 o 4 °C inmediatamente después de la hipoxia-isquemia, preserva el metabolismo energético cerebral, reduce el edema citotóxico y mejora el resultado histológico y funcional²⁻¹⁶. Se han utilizado 2 métodos para conseguir la hipotermia. La mayoría de los estudios sobre animales y de los ensayos clínicos ha utilizado el enfriamiento corporal total (ECT), aunque también se ha utilizado el enfriamiento cefálico selectivo (ECS) en un intento de reducir al mínimo el riesgo de efectos adversos sistémicos (cardiopulmonares)¹⁷. En el ECT se utiliza un colchón o un instrumento similar para enfriar el tronco, las extremidades y la cabeza. Esto reduce la temperatura corporal a 33-34 °C con un mínimo gradiente entre el tronco y el cerebro. Por el contrario, el ECS utiliza un gorro por el que fluye agua fría y aplica calefacción al tronco para evitar la disminución de la temperatura rectal a menos de 34 °C.

Los efectos de la hipotermia pueden estar influidos por el intervalo entre la agresión y el inicio del enfriamiento y por la duración del enfriamiento. Los estudios realizados en animales han demostrado que el enfriamiento iniciado 6 h después de un episodio hipóxico-isquémico carece de efecto beneficioso⁷. Los estudios también han demostrado la ausencia de efecto al retirar demasiado pronto el enfriamiento¹³ y la mayoría de los estudios recomiendan en la actualidad un período de enfriamiento de 48-72 h. Los estudios piloto que utilizan enfriamiento temprano en los recién nacidos a término han demostrado la ausencia de efectos nocivos de la hipotermia leve en condiciones de asistencia intensiva, aunque sugieren un aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal¹⁷⁻²⁴. En la actualidad, los datos de los ensayos controlados empiezan a sugerir que tanto el ECS como el ECT pueden conseguir la mejora del resultado²³⁻²⁷.

La EHI neonatal pueden clasificarse clínicamente en leve, moderada y grave²⁸. Sin embargo, los signos clínicos pueden mostrar su máximo desarrollo al cabo de 24 h o más, por lo que es necesaria una medición más temprana de la gravedad para incluir a los recién nacidos idóneos en los ensayos de enfriamiento. La electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG) durante las 24 h siguientes al nacimiento predice el resultado, y algunos ensayos clínicos la utilizan como criterio de selección adicional para el tratamiento con hipotermia^{23,29}. La inclusión precisa un trazado aEEG anormal con presencia de convulsiones o anomalías de

^aImaging Sciences Department. Robert Steiner Magnetic Resonance Unit. Imperial College, Hammersmith Hospital. ^bDepartment of Paediatrics. Imperial College. Hammersmith Hospital. ^cDepartment of Clinical Sciences. Child Health. Southmead and St Michael's Hospital University of Bristol. Bristol. ^dDepartment of Neuroradiology. Frenchay Hospital. Bristol.

Correspondencia: Mary A. Rutherford, MRCP. Imaging Sciences Department. Robert Steiner MR Unit, Hammersmith Hospital, Du Cane Road. London W12 0HS. United Kingdom. Correo electrónico: m.rutherford@imperial.ac.uk



Fig. 1. a) Imagen T1. Aspecto normal en un recién nacido a término. La mielina genera una señal de gran intensidad en el brazo posterior de la cápsula interna (BPCI) (flecha). b) Graves lesiones de los ganglios basales con intensidad anormalmente elevada en los núcleos talámicos y lenticular (flechas). La BPCI interpuesta muestra una intensidad anormalmente escasa. c) Imagen T1. Lesiones bilaterales de los ganglios basales y numerosas áreas de infarto de la sustancia blanca (flechas).

la actividad de fondo. Los trazados aEEG pueden dividirse en amplitud moderadamente anormal (grado II), con el borde inferior del trazado a menos de 5 μ V, o amplitud intensamente deprimida (grado III), con el borde superior del trazado a menos de 10 μ V. Además, el aEEG se clasifica según la presencia o la ausencia de convulsiones²⁹. Este abordaje garantiza que una gran proporción de los recién nacidos incluidos padece una encefalopatía significativa y una gran posibilidad de resultado adverso.

La resonancia magnética (RM) ofrece excelentes detalles de las lesiones cerebrales características de la lesión hipóxico-isquémica perinatal: es posible clasificar estas lesiones y relacionar el patrón de afección con el resultado. En particular, las lesiones de los ganglios basales y del tálamo (GBT) y las del extremo posterior de la cápsula interna (EPCI) predicen la parálisis cerebral³⁰⁻³² en los recién nacidos con EHI. Es menos habitual que los recién nacidos con EHI padezcan lesiones principalmente de la sustancia blanca (SB). Éstas se asocian con posteriores alteraciones cognitivas, tanto más graves cuanto más extensas son las anomalías de la SB³³. Se desconoce el efecto de la hipotermia sobre el patrón de estas lesiones cerebrales en los neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue determinar si la hipotermia modifica los patrones de lesión habitualmente identificados en los recién nacidos con EHI. Dos objetivos secundarios fueron explorar si los hallazgos de la imagen se relacionan con los datos del aEEG, y si el método de enfriamiento influye sobre la distribución de las lesiones.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) edad gestacional de 36 semanas o más (excluidos los afectados de anomalías metabólicas o congénitas); b) necesidad de reanimación y puntuación de Apgar inferior a 5 a los 5 min, con pH de cordón

o en la primera gasometría arterial $< 7,1$ o exceso de base > 16 mmol/l; c) presencia de encefalopatía con, al menos, uno de los siguientes signos: hipotonía, reflejos anormales, succión débil o ausente, convulsiones clínicas, y d) aEEG con anomalía II moderada o III grave, o convulsiones, realizado en las 24 h siguientes al parto²⁸. El pertinente comité de ética otorgó el permiso para el estudio del tratamiento con hipotermia, y los recién nacidos fueron tratados y se les efectuó un estudio de imagen tras el consentimiento de los padres.

Enfriamiento

Los recién nacidos sometidos a enfriamiento pertenecían a 2 grupos: ECT y ECS. El ECT hasta una temperatura rectal de 33-34 °C durante 48-72 h se consiguió con un cobertor Polar Air (Augustine Medical, Edden Prairie, MD, Estados Unidos), un colchón Tecotherm Cooling (TecCom GMBH, Alemania) o guantes de látex con agua fría alrededor del cuerpo. El ECS con leve hipotermia sistémica, hasta una temperatura rectal de 34,5 °C, durante 72 h se consiguió mediante el Cool Care System (Olympic Medical Seattle, WA, Estados Unidos), que tiene un gorro por el que circula agua fría alrededor de la cabeza.

Veintiséis de los recién nacidos participaban en 2 ensayos clínicos aleatorizados, el CoolCap Trial y el Total Body Hypothermia (TOBY) Trial, y los comités científicos asesores de ambos estudios aprobaron este estudio secundario. El resto de los recién nacidos sometidos a enfriamiento participó en estudios piloto realizados antes del reclutamiento para estos 2 ensayos.

Todos los recién nacidos fueron monitorizados y tratados de forma estándar, procurando mantener normales la gasometría, la presión arterial, el equilibrio hídrico y la función renal, y controlada la hipoglucemia, la ictericia, las tendencias hemorrágicas y el tratamiento de las convulsiones. El control de la temperatura de los recién nacidos no sometidos a enfriamiento y que no formaron parte de los ensayos CoolCap o Toby correspondió a la práctica clínica habitual, que fue mantener la temperatura axilar a $37 \pm 0,2$ °C.

Toma de imágenes

Las imágenes se tomaron a 1 o 1,5 Tesla en los sistemas Eclipse (Philips) o General Electric, con secuencias spin eco ponderadas T1 y T2 en los planos sagital y transversal.

Análisis de la imagen

Neurorradiólogos expertos (M.R. y S.R.), desconocedores del tratamiento, evaluaron las imágenes respecto al desarrollo anatómico normal y a la presencia de intensidad anormal de la señal

TABLA 1. Detalles clínicos y de imagen de todos los recién nacidos

	Sin enfriamiento (n = 52)	Enfriamiento cefálico selectivo (n = 14)	Enfriamiento corporal total (n = 20)
Edad gestacional (semanas), mediana (rango)	39,7 (36-42)	39,2 (36-42)	39,7 (36,4-42)
Peso al nacimiento (g), mediana (rango)	3.440 (1.928-4.340)	3.123 (1.885-4.810)	3.456 (3.070-4.350)
Edad al estudio (días)	5 (1-14)	7 (4-19)	4,5 (1-11)
aEEG de grado II	34,6% (18)	60% (8)	28,6% (6)
aEEG de grado III	65,4% (34)	40% (6)	71,4% (14)

TABLA 2. Lesiones observadas en la resonancia magnética

Lesiones	Sin enfriamiento (n = 52), n (%)	Enfriamiento cefálico selectivo (n = 14), n (%)	Enfriamiento corporal total (n = 20), n (%)
GBT leve	5,8 (3)	21,4 (3) ^a	30 (6) ^a
GBT moderada	23 (12) ^b	14,2 (2)	5 (1)
aEEG < 6 h	27,2 (6/22) ^b		
GBT grave	59,6 (31) ^b	14,2 (2)	40 (8)
aEEG < 6 h	50 (11/22) ^b		
SB grave	34,6 (18)	14,3 (2)	25 (5)
Lesiones corticales mínimas	17 (9)	28 (4)	20 (4)
Lesiones corticales moderadas	36,5 (19)	35,7 (5)	15 (3)
Lesiones corticales graves	26,9 (14) ^a	0 (0)	25 (5)
Hemorragia	28,8 (15)	43 (6)	40 (8)

aEEG: electroencefalografía de amplitud integrada; GBT: lesiones de los ganglios basales y del tálamo; SB: sustancia blanca.

^aResultados estadísticamente significativos con valores de $p < 0,05$.

^bResultados estadísticamente muy significativos con valores de $p < 0,001$.

en los GBT, la SB y la corteza. Todas las lesiones se calificaron de leves, moderadas o graves según se ha publicado con anterioridad³⁰. Se buscó específicamente la presencia de GBT moderadas o graves, con o sin lesiones corticales o lesiones graves de la SB, conocidas por su asociación con un resultado anormal (fig. 1). Los datos de los grupos fueron comparados mediante la χ^2 , con prueba exacta de Fisher cuando fue oportuno.

RESULTADOS

Se tomó la imagen de 86 neonatos a término con EHI y aEEG moderada (grado II) o intensamente anormal (grado III). Treinta y cuatro se sometieron a enfriamiento y 56 recién nacidos recibieron asistencia estándar sin enfriamiento. El peso al nacimiento y la edad gestacional fueron similares en los 2 grupos. La proporción de hallazgos aEEG moderados y graves fue similar entre los grupos, en los recién nacidos sometidos a enfriamiento las anomalías moderadas del aEEG fueron 14 de 34 (41,2%), frente a 18 de 52 (34,6%) en los no sometidos a enfriamiento. Entre los recién nacidos no sometidos a enfriamiento con un aEEG realizado en las primeras 6 h, 10 de 21 (48%) mostraron una anomalía moderada. De los 34 recién nacidos sometidos a enfriamiento, 14 pertenecían al grupo ECS y 20 al grupo ECT.

Por término medio, los recién nacidos con enfriamiento cefálico se sometieron a RM 2 días después que los demás grupos, pero todas las exploraciones fueron realizadas en un período en el que la RM puede identificar el patrón de una agresión perinatal y ofrecer datos de predicción fiables. En la tabla 1 se muestran los detalles clínicos de los 3 grupos.

PATRÓN DE LESIONES

Las lesiones observadas con mayor frecuencia fueron las que afectaron a los GBT (tabla 2). Se observaron lesiones de los GBT, de cualquier grado, en 46 de los 52 (88,4%) recién nacidos no sometidos a enfriamiento, 7

de los 14 (50%) con ECS y 15 de los 20 (75%) con ECT. Se encontraron lesiones moderadas o graves de los GBT, habitualmente asociadas con afecciones posteriores, en 43 de los 52 (82,6%) recién nacidos no sometidos a enfriamiento, 4 de los 14 (28,6%) con ECS y 7 de los 20 (35%) con ECT. La reducción en presencia de enfriamiento fue muy significativa ($p < 0,0001$). Las lesiones mínimas de los GBT fueron más habituales en los recién nacidos sometidos a enfriamiento que en los no sometidos a enfriamiento: el 5,8% de los neonatos no sometidos a enfriamiento, el 21,4% de los sometidos a ECS y el 30% de los sometidos a ECT ($p = 0,01$).

Las lesiones de los GBT se acompañaron habitualmente de anomalías en la SB y en la corteza (fig. 1). Hubo lesiones graves de la SB en 18 (34,6%) recién nacidos no sometidos a enfriamiento, 2 (14,3%) con ECS y 5 (25%) con ECT ($p = 0,30$). Diecisiete de los 18 recién nacidos con lesiones graves de la SB también mostraron cierto grado de afección de los GBT.

Las lesiones corticales se observaron por igual en los recién nacidos no sometidos a enfriamiento, 42 de 52 (81%), y los sometidos a hipotermia, 21 de 34 (62%). Sin embargo, los recién nacidos sometidos a enfriamiento mostraron menos lesiones corticales mayores: se observaron lesiones corticales moderadas o graves en 33 de los 52 (63,5%) del grupo no sometido a enfriamiento, 5 de los 14 (35,7%) con ECS y 8 de 20 (40%) con ECT ($p = 0,025$). Para estudiar más detenidamente si el enfriamiento produjo una protección preferente de la corteza se determinó la proporción de lesiones aisladas de los GBT sin anomalías corticales. Hubo lesiones aisladas de los GBT en 12 de los 52 (23%) recién nacidos no sometidos a enfriamiento y en 5 de los 34 (14,7%) neonatos con hipotermia. Esta diferencia no fue significativa. Si embargo, ninguno de los recién nacidos con ECS mostró lesiones corticales graves, frente a 5 de 20 (25%) con ECT y 14 de los 52 (27%) recién nacidos no sometidos a enfriamiento ($p = 0,01$).

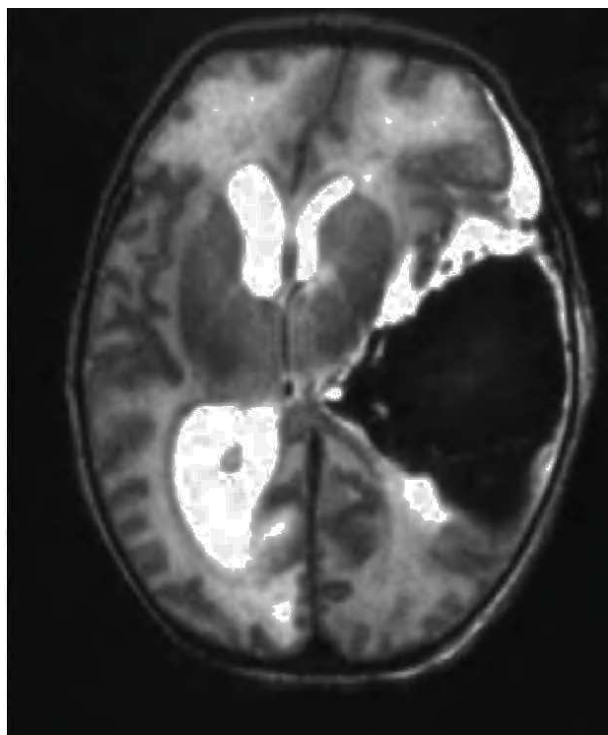


Fig. 2. Recién nacido sometido a enfriamiento corporal total que sufrió una gran lesión hemorrágica, manifiesta como baja intensidad de la señal en los lóbulos parietal y temporal izquierdos, asociada con el desplazamiento y la compresión de los ganglios de la base y los tálamos, así como a una considerable desviación de la línea media. El resto de la sustancia blanca muestra un aumento anormal de la intensidad, compatible con edema o isquemia. El sistema ventricular está dilatado. Este neonato falleció durante la primera semana de vida.

No hubo patrones insólitos de agresión en los neonatos tratados con hipotermia, y la prevalencia de hemorragia fue similar en los 3 grupos, de un 30-40% ($p = 0,69$) (tabla 2). La mayoría de las lesiones hemorrágicas fueron subdurales poco intensas, que no deberían modificar la evolución. Sin embargo, un recién nacido del grupo de enfriamiento corporal total presentó una gran hemorragia parenquimatosa con desviación de la línea media (fig. 2), y falleció posteriormente. Otro recién nacido, con una coagulopatía intensa antes de la entrada en el ensayo, presentó una gran hemorragia subdural hemisférica con desviación de la línea media durante el enfriamiento cefálico, que se resolvió de forma espontánea (fig. 3).

Frecuencia de las lesiones y hallazgos en el aEEG

El número de lesiones de los GBT, a menudo asociadas con un resultado anormal, fue significativamente menor en los recién nacidos sometidos a enfriamiento. Esta significación se mantuvo al incluir únicamente a los recién nacidos no sometidos a enfriamiento ($n = 21$) con un aEEG temprano, antes de las 6 h de edad ($p = 0,001$). Sin embargo, el efecto del enfriamiento sólo se observó en los recién nacidos con un aEEG moderado (grado II). La proporción entre lesiones moderadas y graves en los GBT en el aEEG moderado (grado II) fue del 77,8% en los recién nacidos no sometidos a enfriamiento y del 12,5 y el 0% en los sometidos a ECS y ECT, respectivamente ($p \leq 0,0001$). La significación se mantuvo al incluir tan sólo a los recién nacidos no sometidos a enfriamiento con un aEEG temprano, antes de las 6 h de edad (tabla 3). La proporción de lesiones moderadas o graves de los GBT en el aEEG grave (grado III) fue del 88,2%, frente al 66,7 y el 71,4% en los grupos de ECS y ECT, respectivamente ($p = 0,06$).

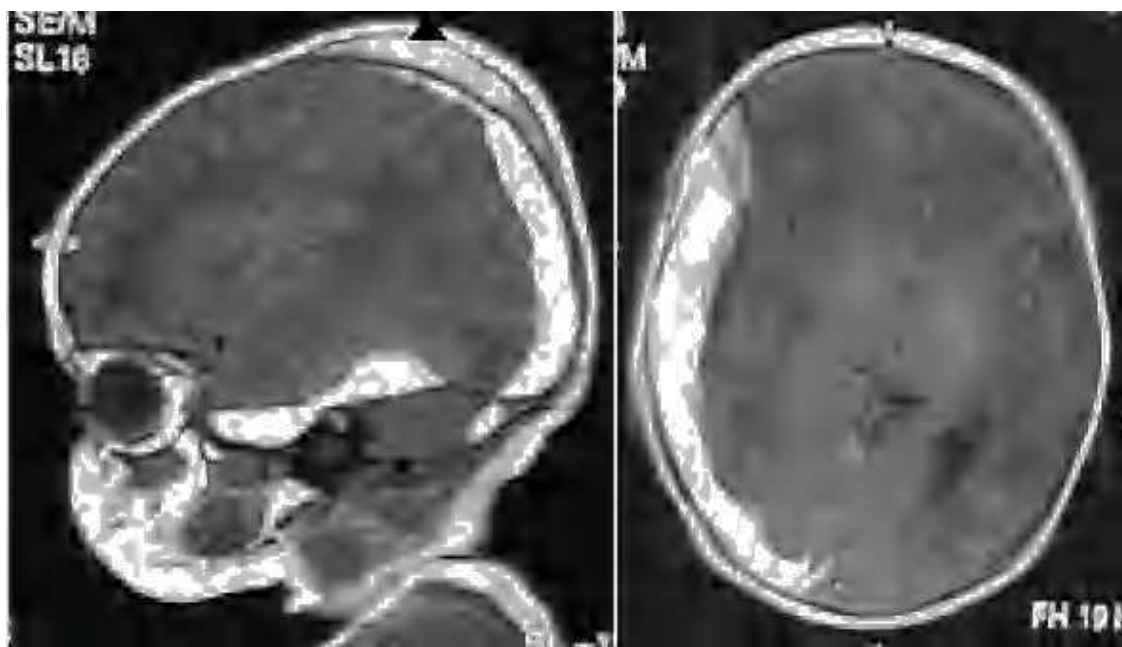


Fig. 3. Recién nacido sometido a enfriamiento específico de la cabeza que sufrió una extensa hemorragia subdural, manifiesta como señal de gran intensidad en estas imágenes T1. Además, se observa un cefalohematoma (punta de flecha). Este neonato sobrevivió y la hemorragia se resolvió de forma espontánea.

TABLA 3. Recién nacidos con lesiones moderadas o graves de los GBT, con significado pronóstico, según la gravedad del aEEG

	Sin enfriamiento, % (n/N)	Enfriamiento cefálico selectivo, % (n/N)	Enfriamiento corporal total, % (n/N)
aEEG de grado II < 6 h (n = 10)	72,2 (13/18) ^a 80 (8) ^a	0 (0/8)	0 (0/6)
aEEG de grado III < 6 h (n = 11)	85,3 (29/34) 81,8 (9)	66,7 (4/6)	64,3 (9/14)

aEEG: electroencefalografía de amplitud integrada; GBT: lesiones de los ganglios basales y del tálamo.

^aResultados estadísticamente muy significativos con valores de $p < 0,001$.

DISCUSIÓN

En este estudio preliminar, el tratamiento con hipotermia leve de los neonatos con EHI moderada se asoció con una reducción de las lesiones de los ganglios basales y los tálamos, que se sabe están asociadas con un resultado anormal del desarrollo neurológico. Ambos métodos de producción de la hipotermia leve produjeron los efectos del enfriamiento. La protección se observó principalmente en los recién nacidos con anomalías moderadas del aEEG, lo que sugiere que sólo los recién nacidos con una agresión menos grave pueden responder a la intervención neuroprotectora. El reciente ensayo CoolCap demostró una significativa mejoría de la supervivencia sin discapacidad sólo en los recién nacidos con las anomalías más intensas del aEEG²³. Además de la disminución de las lesiones de los GBT en los recién nacidos sometidos a enfriamiento, varió la distribución de la gravedad, pues las lesiones leves de los GBT fueron relativamente más numerosas en los grupos sometidos a hipotermia. Esto sugiere una modificación de las lesiones potencialmente más graves. Las lesiones leves de los GBT pueden estar asociadas con alteraciones motoras menores, por lo que es necesario realizar estudios de seguimiento que correlacionen la imagen y el resultado de estos recién nacidos.

Pese a ser un estudio de observación, los criterios de inclusión de los recién nacidos sometidos y no sometidos a enfriamiento fueron similares y se utilizó el mismo método de evaluación del aEEG. Aplicamos un sistema local de clasificación para calificar el aEEG, que podría diferir ligeramente de los utilizados en otros centros, pero que ha sido validado^{34,35}. Aunque la proporción de recién nacidos con anomalías moderadas o graves del aEEG fue similar entre los niños sometidos y no sometidos a enfriamiento, el aEEG se registró más tardíamente en los no sometidos a hipotermia. Como el aEEG puede mejorar durante las primeras horas tras la asfixia³⁴⁻³⁶ no se pudo realizar una comparación exacta de los aEEG de los recién nacidos sometidos y no sometidos a enfriamiento. Sin embargo, al comparar únicamente a los recién nacidos con un registro de aEEG realizado antes de las 6 h de vida, la disminución de las lesiones de los GBT en los recién nacidos sometidos a hipotermia siguió siendo significativa.

Los patrones de lesión cerebral demostrados en los recién nacidos sometidos a enfriamiento fueron similares a los observados y notificados con anterioridad tras una EHI. La hipotermia hasta 33 °C reduce la función plaquetaria y las temperaturas inferiores a 33 °C reducen las enzimas de la coagulación³⁷; por ello, es pertinente que el enfriamiento en este estudio no se asociara con un aumento de las lesiones hemorrágicas. Aunque los 2

recién nacidos con hemorragia extensa pertenecían al grupo de hipotermia, la hemorragia subdural es relativamente frecuente en los recién nacidos con EHI y también se han descrito lesiones hemorrágicas en el parénquima³⁸.

Este estudio incluyó a recién nacidos sometidos a 2 métodos distintos de enfriamiento, el ECT y el ECS. Un estudio realizado en cerdos recién nacidos comparó el enfriamiento cefálico con el corporal y encontró un significativo gradiente de temperatura en el cerebro con el enfriamiento cefálico³⁹, aunque este gradiente disminuyó en presencia de hipoxia. En el modelo de enfriamiento cefálico del cerdo recién nacido la corteza se enfrió hasta 2 °C y el interior del cerebro hasta 30 °C; estos gradientes se mantuvieron durante las 24 h del período de enfriamiento¹⁶. Este estudio mostró el mismo grado de neuroprotección en la corteza y los GBT³. Sin embargo, las diferencias de tamaño y geometría de la cabeza del cerdo recién nacido imponen precaución al extrapolar estos datos, tal como indican los resultados de un modelo informático, que no predice gradientes cerebrales en los neonatos⁴⁰.

La anomalía cortical suele acompañar a las lesiones clásicas de los GBT tras un episodio agudo de hipoxia-isquemia. Estas anomalías corticales se observan con mayor frecuencia a lo largo del surco central y de la cara medial de la fisura interhemisférica³¹. Las áreas corticales suelen considerarse susceptibles a la hipoxia-isquemia por el relativamente elevado metabolismo del tejido que circunda al surco central, relacionado con la maduración y la mielinización temprana. Las anomalías corticales observadas en la RM se consideran representativas de una necrosis laminar en las capas profundas de la corteza. No observamos una diferencia significativa en las anomalías corticales de los recién nacidos sometidos y no sometidos al enfriamiento. Sin embargo, y pese a las cifras reducidas, los recién nacidos tratados con enfriamiento cefálico selectivo mostraron una menor proporción de lesiones corticales graves que los sometidos a enfriamiento corporal total y que los no sometidos a hipotermia. Un estudio reciente, en el que se indujo una hipotermia sistémica de 33-34 °C sólo con enfriamiento corporal, sugirió la protección preferente de la corteza: se constataron menos lesiones corticales en una RM posterior en los recién nacidos sometidos a enfriamiento²⁴. Sin embargo, las cifras de este estudio fueron relativamente reducidas, los recién nacidos fueron reclutados a partir de las 35 semanas de gestación, con una edad gestacional media de 38,7 semanas, y no fueron seleccionados por los hallazgos en el aEEG, de forma que no se pudo considerar en el análisis esta medición de la gravedad de la agresión. Los recién nacidos con signos de EHI

aguda nacidos antes de las 38 semanas de gestación no suelen presentar lesiones corticales⁴¹. Además, las lesiones corticales pueden no ser evidentes poco después de la lesión, por lo que podrían ser omitidas en la imagen temprana³². Por ello, la disminución de lesiones corticales de este estudio podría deberse a la inclusión de recién nacidos más inmaduros o con una agresión menos intensa, que probablemente presenten lesiones aisladas, leves o moderadas, de los GBT.

Cerca del 40% de los recién nacidos con lesiones significativas de los GBT tras una EHI mostrará un infarto adicional de la SB. Como algunos recién nacidos con EHI sólo presentarán anomalías de la SB sin afección de los GBT, es probable que los 2 patrones reflejen una patogenia ligeramente distinta³³. Los modelos en animales han demostrado que la combinación con la infección reduce el umbral del infarto tras una agresión hipóxico-isquémica. Los recién nacidos con infecciones bacterianas o virales del sistema nervioso central suelen presentar anomalías de la SB en la RM. Los modelos animales fetales de asfixia muestran un aumento de la afección de la SB cuando se combina la infección con la hipoxia-isquemia⁴²⁻⁴⁴. En este estudio no pudimos demostrar una disminución de las anomalías graves de la SB en los recién nacidos hipodérmicos, aunque la cifra de afectados fue escasa, lo que podría reflejar un papel de la infección o de una agresión más crónica y menos sensible al enfriamiento. Aunque el enfriamiento temprano protegió frente a la lesión de la SB en un modelo fetal de oveja, en contraste con el neonato humano asfíctico, el patrón de lesión habitual de este modelo animal fue principalmente de SB y no de GBT⁷.

Para desarrollar estrategias de intervención tras la asfixia perinatal es esencial conocer el espectro de lesiones que pueden padecer los recién nacidos con lesión cerebral perinatal. Se están llevando a cabo varios ensayos sobre hipotermia en recién nacidos con EHI, pero no se dispondrá de sus resultados clínicos hasta dentro de varios años. La imagen cerebral temprana intensiva, junto con estos ensayos, nos ayudará a examinar directamente el efecto de la hipotermia sobre la adquisición de lesiones cerebrales. La RM cerebral permite la evaluación específica de la distribución y la frecuencia de las lesiones cerebrales y debería incluirse en futuros estudios de intervenciones neuroprotectoras.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los siguientes organismos e instituciones: The Medical Research Council, The Academy of Medical Sciences, The Health Foundation, SPARKS, The Wellcome Trust, The Norwegian Research Council, Cool Cap Trial, y TOBY Trial en <http://www.npeu.ox.ac.uk/Toby/>.

BIBLIOGRAFÍA

- Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr*. 2001;90:271-7.
- Thoresen M. Cooling the newborn after asphyxia: physiological and experimental background and its clinical use. *Semin Neonatol*. 2000;5:61-73.
- 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.
- Hachimi-Idrissi S, Van Hemelrijck A, Michotte A, et al. Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain Res*. 2004;1019:217-25.
- Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:513-30.
- Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome. *Stroke*. 1990;21:1600-6.
- Roelfsema V, Bennet L, George S, et al. Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the nearterm fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24:877-86.
- Edwards AD, Yue X, Squier MV, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;217:1193-9.
- Agnew DM, Koehler RC, Guerguerian AM, et al. Hypothermia for 24 hours after asphyxial cardiac arrest in piglets provides striatal neuroprotection that is sustained 10 days after rewarming. *Pediatr Res*. 2003;54:253-62.
- Zhu C, Wang X, Cheng X, et al. Post-ischemic hypothermia-induced tissue protection and diminished apoptosis after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 2004;996:67-75.
- Hickey RW, Ferimer H, Alexander HL, et al. Delayed, spontaneous hypothermia reduces neuronal damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med*. 2000;28:3511-6.
- Van de Berg WD, Schmitz C, Steinbusch HW, Blanco CE. Perinatal asphyxia induced neuronal loss by apoptosis in the neonatal rat striatum: a combined TUNEL and stereological study. *Exp Neurol*. 2002;174:29-36.
- Laptook AR, Corbett RJ, Burns DK, Sterett R. A limited interval of delayed modest hypothermia for ischemic brain resuscitation is not beneficial in neonatal swine. *Pediatr Res*. 1999;46:383-9.
- Laptook AR, Corbett RJ. The effects of temperature on hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Perinatol*. 2002;29:623-49.
- Coimbra C, Wieloch T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1994;87:325-31.
- Thoresen M, Simmonds M, Satas S, Tooley J, Silver IA. Effective selective head cooling during posthypoxic hypothermia in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2001;49:594-9.
- Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2000;106:92-9.
- Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2003;111:244-51.
- 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.
- Lista G, Pogliani L, Fontana P, Castoldi F, Compagnoni G. Cardiovascular and respiratory status in mechanically ventilated asphyxiated term infants: comparison between hypothermic and control group. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2004;75:107-13.
- 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.
- 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.
- Gluckman P, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663-70.

24. Inder TE, Hunt RW, Morley CJ, et al. Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxicischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2004;145:835-7.
25. Shankaran S. Presented at: Hot Topics in Neonatology; December, 2004; Washington, DC
26. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:11-7.
27. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxicischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:111-6.
28. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986;1:67-9.
29. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;103:1263-71.
30. Mercuri E, Rutherford M, Barnett A, et al. MRI lesions and infants with neonatal encephalopathy. Is the Apgar score predictive? *Neuropediatrics*. 2002;33:150-6.
31. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxicischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75:145F-51F.
32. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1998;102:323-8.
33. Cowan F, Dubowitz L, Mercuri E, Counsell S, Rutherford M. White matter injury can lead to cognitive without major motor deficits following perinatal asphyxia and early encephalopathy. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2003;93:45:14.
34. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, De Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:19F-23F.
35. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*. 2003;111:351-7.
36. Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, Van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res*. 2004;55:1026-33.
37. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*. 2004;56:1221-8.
38. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361:713-4.
39. Laptook AR, Shalak L, Corbett RJ. Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling. *Pediatrics*. 2001;108:1103-10.
40. Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JJ, Azzopardi DV, Edwards AD. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatr Res*. 2000;48:351-6.
41. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in the premature infant: imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:1837-46.
42. Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage: from pathophysiology to prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110:70S-9S.
43. Mallard C, Welin AK, Peebles D, Hagberg H, Kjellmer I. White matter injury following systemic endotoxemia or asphyxia in the fetal sheep. *Neurochem Res*. 2003;28:215-23.
44. Berger R, Garnier Y, Jensen A. Perinatal brain damage: underlying mechanisms and neuroprotective strategies. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9:319-28.