



Actualización sobre encefalopatía hipóxica isquémica secundaria a asfixia perinatal

Update on hypoxic ischemic encephalopathy secondary to perinatal asphyxia

Atualização em encefalopatia hipóxico-isquêmica secundária à asfixia perinatal

Justin Sebastian Sánchez-Gavilanes ^I
jsanchez1733@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-8520-7478>

Patricia Graciela Nieto-Gómez ^{II}
pnieto@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2578-6922>

Correspondencia: jsanchez1733@uta.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de septiembre de 2022 * **Aceptado:** 23 de octubre de 2022 * **Publicado:** 17 de noviembre de 2022

- I. Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

Resumen

Los eventos hipóxico-isquémicos intraparto que generalmente se presentan son el desprendimiento de placenta, ruptura uterina, prolapso del cordón umbilical, parto obstruido, el mal uso de oxitocina y la infección fetal, lo que da como resultado una mala oxigenación y perfusión de órganos vitales en el feto y el recién nacido. La asfixia perinatal se caracteriza por hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica, particularmente hipoxia e isquemia con daño a los órganos vitales. Lesión hipóxico-isquémica de órganos como el piel, riñones, hígado y corazón suele ser reversible. Sin embargo, la lesión cerebral puede conducir a un deterioro neurológico permanente. Un evento hipóxico puede causar daño de manera inmediata en el caso de la necrosis de las células, o de forma tardía en el caso de la apoptosis de las células neuronales, la misma que es responsable de una cantidad sustancial del daño cerebral permanente después de la asfixia perinatal. La muerte celular retardada por apoptosis puede ser reducida con intervenciones terapéuticas, el tratamiento actual para la Encefalopatía Hipóxica Isquémica (EHI) principalmente comprende la hipotermia terapéutica para limitar la falla energética secundaria. La hipotermia terapéutica ha mejorado drásticamente los resultados de los lactantes con EHI, a pesar de esto, en la actualidad un número considerable de bebés todavía mueren o sufren una lesión cerebral grave. Por lo que es necesario el estudio y la investigación continua y precisa de actualizaciones y estrategias neuroprotectoras adicionales.

Palabras clave: Encefalopatía Hipóxica Isquémica; Asfixia Perinatal; Tratamiento.

Abstract

Intrapartum hypoxic-ischemic events that usually present are placental abruption, uterine rupture, umbilical cord prolapse, obstructed labor, misuse of oxytocin, and fetal infection, resulting in poor oxygenation and perfusion of vital organs. in the fetus and newborn. Perinatal asphyxia is characterized by hypoxia, hypercapnia, and metabolic acidosis, particularly hypoxia and ischemia with damage to vital organs. Hypoxic-ischemic injury to organs such as the skin, kidneys, liver, and heart is usually reversible. However, brain injury can lead to permanent neurological impairment. A hypoxic event can cause damage immediately in the case of cell necrosis, or delayed in the case of neuronal cell apoptosis, which is responsible for a substantial amount of permanent brain damage after hypoxia. perinatal asphyxia. Delayed cell death by apoptosis can be reduced with therapeutic interventions, current treatment for Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE)

mainly comprises therapeutic hypothermia to limit secondary energy failure. Therapeutic hypothermia has dramatically improved outcomes for infants with HIE, yet a significant number of infants today still die or sustain severe brain injury. Therefore, the study and the continuous and accurate investigation of updates and additional neuroprotective strategies are necessary.

Keywords: Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Perinatal asphyxia; Treatment.

Resumo

Os eventos hipóxico-isquêmicos intraparto que geralmente se apresentam são descolamento prematuro da placenta, ruptura uterina, prolapso do cordão umbilical, trabalho de parto obstruído, uso indevido de ocitocina e infecção fetal, resultando em má oxigenação e perfusão de órgãos vitais no feto e no recém-nascido. A asfixia perinatal é caracterizada por hipóxia, hipercapnia e acidose metabólica, particularmente hipóxia e isquemia com danos a órgãos vitais. A lesão hipóxico-isquêmica em órgãos como pele, rins, fígado e coração geralmente é reversível. No entanto, a lesão cerebral pode levar a comprometimento neurológico permanente. Um evento hipóxico pode causar dano imediato no caso de necrose celular, ou retardado no caso de apoptose de células neuronais, que é responsável por uma quantidade substancial de dano cerebral permanente após hipóxia. A morte celular retardada por apoptose pode ser reduzida com intervenções terapêuticas, o tratamento atual para Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (HIE) compreende principalmente hipotermia terapêutica para limitar a falha de energia secundária. A hipotermia terapêutica melhorou drasticamente os resultados para bebês com EHI, mas um número significativo de bebês hoje ainda morre ou sofre lesões cerebrais graves. Portanto, o estudo e a investigação contínua e precisa de atualizações e estratégias neuroprotetoras adicionais são necessários.

Palavras-chave: Encefalopatia Isquêmica Hipóxica; Asfixia perinatal; Tratamento.

Introducción

La encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) secundaria a asfixia es el resultado de la privación de sangre oxigenada hacia el cerebro del recién nacido vivo, provocando en dependencia de la duración del evento, secuelas neurológicas importantes que pueden marcar el futuro intelectual de los recién nacidos e incluso llevarlos a la muerte (1,2). La EHI secundaria a asfixia es considerada parte de las primeras causas a nivel mundial de morbilidad infantil, con una incidencia de 1.5

por 1000 recién nacidos vivos (3). Es considerada dentro de las principales causas de déficits neurológicos en la infancia y discapacidad neurológica a largo plazo (4).

Según el reporte de la organización Panamericana de la Salud (OPS) se conoce que el promedio de mortalidad perinatal en la región es de 52.8 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos. En países vecinos como Colombia y Perú se conoce que el promedio de mortalidad perinatal es de 24 y 23 muertes por cada 1000 nacidos vivos, respectivamente (7).

En el Ecuador, según reportes del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el 2016, aparece ocupando el sexto puesto, la asfixia perinatal como una causa de mortalidad infantil (7). De igual manera, el Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones del 2018 reportó que la dificultad respiratoria del recién nacido es la principal causa de muerte infantil con un total de 493 defunciones y el noveno puesto le corresponde a la hipoxia intrauterina y asfixia del nacimiento con 93 defunciones (8).

En respuesta a esto se considera importante realizar esta revisión bibliográfica en busca de difundir información actualizada sobre la encefalopatía hipóxico isquémica secundaria a asfixia, permitiéndonos a los futuros profesionales de la salud aportar conocimiento científico a las nuevas generaciones y contribuir con la mejora de la atención médica, ayudando a brindar una mejor calidad de vida para nuestros pacientes enfocando nuestros esfuerzos en la prevención oportuna y manejo adecuado de esta patología.

Desarrollo

La asfixia intraparto es una de las causas más frecuentes de muerte neonatal precoz, sin embargo, en los supervivientes, puede evolucionar a una encefalopatía hipóxico isquémica, la misma que es responsable de una elevada morbilidad neurológica.

La lesión cerebral inducida por asfixia es secundaria tanto al evento hipóxico-isquémico, el mismo que conduce a la falta de energía, como a la re oxigenación - reperfusión posterior a la reanimación. Los primeros eventos en la cascada de la lesión cerebral se pueden clasificar como inflamación o estrés oxidativo, a través de la formación de radicales libres. Sin embargo, la inflamación y el estrés oxidativo están estrechamente vinculados y las vías que conducen a la muerte celular por necrosis y apoptosis no siempre pueden separarse claramente, la isquemia, la hipoxia y la reperfusión / re oxigenación inician la producción de radicales libres, las llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS), incluido el peróxido de hidrógeno y otros radicales hidroxilo. El óxido nítrico (NO) también

está implicado en la patogénesis de la lesión cerebral por hipoxia – re oxigenación, que puede ser secundario a la reacción con el anión superóxido para generar peroxinitrito, un potente oxidante (11).

La presencia de episodios hipóxico isquémicos prolongados conducen a un rápido agotamiento energético en los tejidos que son exclusivamente dependientes del metabolismo aeróbico, como el sistema nervioso central. El déficit energético conlleva una paralización de las bombas ATP-dependientes y subsiguiente pérdida del potencial neuronal transmembrana. La población neuronal de las regiones más sensibles del Sistema Nervioso Central muere por necrosis, mientras que en otras áreas se produce una hiperexcitabilidad neuronal con entrada masiva de calcio iónico, activación de NO-sintasa, generación de radicales libres que alteran el funcionamiento mitocondrial, provocando un fallo energético secundario y muerte neuronal por apoptosis.

También se ha propuesto una tercera fase en la que factores como la inflamación persistente y los cambios epigenéticos causarían un bloqueo de la maduración de los oligodendrocitos, alteración de la neurogénesis, del crecimiento axonal y de la sinaptogénesis. En este contexto, el estrés oxidativo va a tener un papel protagonista como responsable tanto en causar daño directo al Sistema Nervioso Central como en activar cascadas metabólicas conducentes a la apoptosis e inflamación (22). La hipotermia moderada precoz, al preservar las reservas energéticas y disminuir la formación de especies reactivas de oxígeno, atenuará el daño cerebral posreanimación. La combinación de la hipotermia con terapias coadyuvantes para modular el estrés oxidativo podría contribuir a mejorar el pronóstico.

El paso del tiempo, con los avances tecnológicos han podido establecer una clara evolución dentro del ambiente investigativo, sobre la encefalopatía hipóxica isquémica secundaria a asfixia perinatal, apareciendo inicialmente evidencias experimentales y, posteriormente, ensayos clínicos de buena calidad, que sugieren que después del parto la hipotermia terapéutica reduce el daño cerebral por lesión hipóxico isquémica (21).

Los tejidos llamados oxirreguladores representados por el Sistema Nervioso Central y el miocardio precisan una elevada cantidad de energía para el mantenimiento de los potenciales de transmembrana y, por ello, dependen del metabolismo aeróbico que genera energía mucho más eficientemente que el anaeróbico. En el SNC la transmisión del impulso nervioso precisa del concurso de las bombas iónicas ATP-asa dependientes, que consumen una elevada cantidad de energía. Además, el SNC es incapaz de acumular reservas energéticas en forma de sustratos de

acción rápida como fosfocreatina o glucógeno, y depende exclusivamente de un aporte continuado de glucosa/oxígeno. Por lo tanto, la privación de oxígeno y glucosa conducen a un rápido agotamiento de las reservas energéticas y a la muerte celular en pocos minutos.

Epidemiología

La EHI, definida como lesión cerebral causada por falta parcial o total de oxígeno, ocurre en 1,5 por cada 1000 nacidos vivos, sin tratamiento, los lactantes con encefalopatía moderada tienen un 10% de probabilidad de muerte, y los que sobreviven tienen un 30% de riesgo de discapacidad, los bebés con encefalopatía grave tienen un 60% de probabilidad de muerte y muchos de los sobrevivientes sufren una importante discapacidad del neurodesarrollo (12).

Esta patología no presenta diferencias importantes entre sexos, razas o grupos étnicos (5). En países desarrollados como España se observa una incidencia de 0.49/1000 nacidos vivos (6). Los signos agudos de lesión cerebral asfíxica incluyen diferentes etapas de EHI, los sobrevivientes con discapacidad a largo plazo comúnmente tienen parálisis cerebral, la EHI se asocia con discapacidades motoras, cognitivas, neurosensoriales y de memoria a largo plazo y afecta a alrededor de 5000 a 20 000 bebés por año en Europa (1 a 4/1000 nacidos vivos en países de ingresos altos) y aproximadamente 1.000.000 de bebés por año en todo el mundo (11).

En Latinoamérica y el Caribe, estas cifras están relacionadas en dependencia de las condiciones de vida y los recursos otorgados por los países. Aproximadamente de 4 a 9 millones de recién nacidos presentan asfixia al nacer y de estos, solo 1 millón son reanimados exitosamente (7).

Según el reporte de la organización Panamericana de la Salud (OPS) se conoce que el promedio de mortalidad perinatal en la región es de 52.8 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos. En países vecinos como Colombia y Perú se conoce que el promedio de mortalidad perinatal es de 24 y 23 muertes por cada 1000 nacidos vivos, respectivamente (7).

En el Ecuador, según reportes del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el 2016, aparece ocupando el sexto puesto, la asfixia perinatal como una causa de mortalidad infantil (7). De igual manera, el Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones del 2018 reportó que la dificultad respiratoria del recién nacido es la principal causa de muerte infantil con un total de 493 defunciones y el noveno puesto le corresponde a la hipoxia intrauterina y asfixia del nacimiento con 93 defunciones (8).

La asfixia intraparto se caracteriza por periodos de hipoxia/isquemia durante el trabajo del parto que, dependiendo de su intensidad, pueden ocasionar la muerte o evolucionar a una encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). La mortalidad por EHI en países industrializados es de 1-8 muertes/1.000 nacidos vivos, pudiendo llegar en países no industrializados a cifras de 26 muertes/1.000 nacidos vivos. El reto de la neonatología es lograr disminuir la morbimortalidad en la EHI, ya que, a pesar de la generalización de la hipotermia, aún fallecen el 45% de los pacientes, y entre los que sobreviven un porcentaje elevado padecerá discapacidades graves (10).

Fases

La evolución de la EHI se divide en 3 fases, aunque en realidad sea un continuum en el que puede haber interferencias entre las mismas. La primera fase tiene una duración de 6 h y se caracteriza por una disminución del flujo sanguíneo al feto causando una hipotensión arterial sistémica y pérdida de la autorregulación en la circulación cerebral. La isquemia cerebral produce hipoxia, acidosis y daño cerebral como consecuencia del fallo energético primario. La falta de oxígeno se suple mediante el metabolismo anaeróbico causando acidosis láctica, depleción de ATP, acumulación de Na^+ , Ca^{++} , agua e inhibición de la recaptación de neurotransmisores con hiperexcitabilidad neuronal secundaria. La entrada masiva de Ca^{++} intracelular produce una activación de lipasas, de NO-sintasa, producción de radicales libres, disfunción mitocondrial y liberación de sustancias apoptogénicas (20). En una segunda fase (6-48 h) se mantiene el estado de excitotoxicidad, empeora la función mitocondrial y el estrés oxidativo secundario a alteraciones del potencial de membrana con una reducción de la síntesis de ATP en un entorno de alcalosis intracelular a pesar de la adecuada oxigenación. Finalmente, hay una tercera fase, que puede durar días, semanas e incluso meses, caracterizada por la presencia de inflamación y cambios epigenéticos que conducen a alteraciones en el crecimiento axonal, neurogénesis y sinaptogénesis (10).

Clasificación

Existen diferentes escalas para la clasificación de la EHI, la más conocida es la de Sarnat y Sarnat, la cual identifica 3 grados de severidad de encefalopatía hipóxicoisquémica. Los recién nacidos con EHI moderada presentan un riesgo de muerte del 10% y un riesgo de discapacidad en los

supervivientes del 30-40%, mientras que los neonatos con EHI grave tienen riesgo de muerte de casi el 60% y la gran mayoría que sobreviven tendrán discapacidad permanente (13).

Según la Clasificación de Sarnat, la EHI grave se define como un lactante con estupor, flacidez, pupilas de posición pequeña a media que reaccionan mal a la luz, disminución de los reflejos de estiramiento, hipotermia y reflejos de Moro ausentes (12).

Figura 1: Clasificación de Sarnat, Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2019

VARIABLE	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
Nivel de consciencia	Alerta	Letargia	Coma
Tono muscular	Normal / hipertonia	Hipotonía	Flacidez
Reflejos osteotendinosos	Aumentados	Aumentados	Deprimidos
Mioclonías	Presentes	Presentes	Ausentes
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Frecuentes
Reflejos Complejos:			
Succión	Activo	Débil	Ausente
Moro	Exagerado	Incompleto	
Prensión	Normal / exagerado	Exagerado	Frecuentes
Óculo - cefálico	Normal	Hiperactivo	Ausente
Función Autonómica:			
Pupilas	Midriasis reactiva	Miosis reactiva	Fijas o variables
Respiración	Regular	Frecuencia / amplitud	Atáxica, apnea
Frecuencia cardíaca	Normal / taquicardia	Bradycardia	Bradycardia
Electroencefalograma	Normal	Bajo voltaje, periódico	Periódico o isoelectrico, paroxístico

Diagnóstico

Existen varias herramientas para el diagnóstico de la EHI, que incluyen la Clasificación de Sarnat, métodos de imagen como el Electroencefalograma (EEG), la Resonancia Magnética Nuclear, exámenes de laboratorio que incluyen niveles de gases en sangre (12).

Tratamiento

El tratamiento estándar utilizado actualmente, que se menciona en THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE, es la hipotermia terapéutica, que comienza dentro de las 6 horas de vida, que sirve para reducir la temperatura cerebral profunda y proporcionar neuroprotección a los recién nacidos con EHI moderada y grave. Una revisión Cochrane, publicado en 2013, encontró que el enfriamiento es efectivo y parece ser seguro cuando se inicia dentro de las 6 horas de nacimiento en el hospital con recién nacidos casi a término con EHI, en lactantes con EHI moderada, el enfriamiento proporciona una reducción tanto de las muertes neonatales como de las principales discapacidades del desarrollo neurológico, en los lactantes con EHI grave, hay menos muertes, sin embargo, debido a la disminución de la mortalidad, más niños sobreviven con mayor discapacidad del neurodesarrollo (12)(19).

La extensión de la lesión cerebral tras un proceso isquémico hipóxico depende básicamente del equilibrio entre los mecanismos causales de lesiones irreversibles, como necrosis neuronal o inflamación persistente, y endógenos protección (respuesta de fase aguda, recuperación y reparación neuronal). La estrategia neuroprotectora de la terapia la hipotermia implica la modulación de algunos mecanismos de lesión irreversibles, como la inhibición de la cascada inflamatoria, reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno, reducción de la tasa metabólica con un consumo reducido de oxígeno y producción de dióxido de carbono y un efecto neuroprotector endógeno (18).

Un estudio multicéntrico del NICHD (National Institute of Child Salud y Desarrollo Humano) mostró que los casos que persisten con signos severos de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y evaluación neurológica alterada al alta del servicio de neonatología después de 72 h de hipotermia terapéutica tuvo mayor mortalidad o morbilidad en el seguimiento a los 18 meses de vida (9).

The New England Journal of Medicine en el 2022 publicó un estudio sobre la administración de eritropoyetina a recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica por encefalopatía hipóxico-isquémica, este estudio se realizó en 500 bebés de los cuales, 257 recibieron eritropoyetina y 243

recibieron placebo. La incidencia de muerte o deterioro del desarrollo neurológico fue del 52,5 % en el grupo de eritropoyetina y del 49,5 % en el grupo de placebo (riesgo relativo, 1,03; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,86 a 1,24; P = 0,74). El número medio de eventos adversos graves por niño fue mayor en el grupo de eritropoyetina que en el grupo de placebo (0,86 frente a 0,67; riesgo relativo, 1,26; IC del 95 %, 1,01 a 1,57). Este estudio concluyó en que la administración de eritropoyetina a recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica por encefalopatía hipóxico-isquémica no resultó en un menor riesgo de muerte o deterioro del neurodesarrollo que el placebo y se asoció con una mayor tasa de eventos adversos graves (14).

Discusión

La encefalopatía neonatal es una manifestación clínica de un desorden en la función cerebral, incluyen serias consecuencias para los recién nacidos como: parálisis cerebral, crisis convulsivas, problemas en el desarrollo cognitivo y del comportamiento e incluso muerte (16).

La privación de oxígeno durante el período perinatal se manifiesta por dos mecanismos: hipoxemia e isquemia, eventos que pueden o no ocasionar encefalopatía. Las lesiones hipóxico-isquémicas producen un síndrome neurológico neonatal, que puede suceder en cualquier momento durante el período perinatal. Los neonatos con EHI moderada presentan un riesgo de muerte de aproximadamente el 10%, mientras que aquellos con EHI grave el riesgo es del 60%. La gran mayoría de los recién nacidos que sobreviven a este suceso tendrán algún grado de discapacidad permanente.(13)(17)

La gravedad de las lesiones neurológicas depende de la edad gestacional, de la naturaleza de la causa desencadenante, de los tipos de intervenciones y otros factores (15).

Conclusión

La encefalopatía hipóxica isquémica secundaria a asfixia perinatal es considerada dentro de las principales causas de muerte neonatal, por las secuelas neurológicas derivadas del daño por los eventos hipóxicos, el tratamiento analizado con mejores resultados es la hipotermia terapéutica, que comienza dentro de las 6 horas de vida, que sirve para reducir la temperatura cerebral profunda y proporcionar neuroprotección a los recién nacidos con EHI moderada y grave, sin embargo a pesar de la información recolectada, es necesario la realización de estudios actuales sobre la

eficacia de la aplicación de este tratamiento, ya que la información sobre esta patología es muy limitada.

Referencias

1. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2019;91(1):59.e1-59.e7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.007>
2. Gabriel PJ, Gloria T, Carolina S, Eugenia E. Diagnóstico, Manejo, Monitoreo Y Seguimiento Del Recién Nacido Con Asfixia Perinatal, Encefalopatía Hipóxico Isquémica (EHI), E Hipotermia Terapeutica (HT). *Org.co*. [Internet]. Disponible en: <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2021/02/CONSENSO-NEUROLOGIA-Y-NEONATOLOGIA1.pdf>
3. Yvonne W. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. *UpToDate*. [Internet]. 2021. Disponible en: http://uptodate.yabesh.ir/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy?search=%20neonatal%20encephalopathy&source=search_result&selectedTitle=1~50&usage_type=default&display_rank=1
4. Ferrández SMB, Baquedano Lobera I, Galve Pradel Z, Abenia Usón P, Gracia SR. Revisión y actualización del protocolo de actuación ante sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica en un hospital emisor y durante el transporte al centro de referencia. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria* [Internet]. 2019. 49(1):5–10. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7103044>
5. Papazian O. Encefalopatía Hipóxica-Isquémica Neonatal. *Medicinabuenosaires.com*. [Internet]. 2018. Vol. 78 (Supl. II): 36-41 Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/30199363.pdf>
6. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, Grupo de Trabajo ESP-EHI, Grupo de Trabajo ESP-EHI. Unidades de Neonatología. Hospitales terciarios, España. Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España. *Un Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2020;92(5):286–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.013>

7. Ministerio de Salud Pública. Encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido. Guía de Práctica Clínica (GPC). Quito: Dirección Nacional de Normatización. [Internet]. 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
8. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Anuario de nacidos vivos y defunciones. [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-defunciones>
9. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. [Internet] 2021[Consultado Agosto 2022] disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.004>
10. Nuñez A, et al. Estrés oxidativo en la asfisia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc)*. [Internet] 2020 [Consultado Agosto 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.005>
11. Slevak A. Schmolzer G. Cheug P. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radical Biology and Medicine* 142 [Internet] 2019 [Consultado Septiembre 2022] 113–122. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028>
12. Claire H. Packer, Alyssa R. Hersh, James A. Sargent & Aaron B. Caughey: Therapeutic hypothermia in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: a cost-effectiveness analysis, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022]. Disponible en: DOI: 10.1080/14767058.2020.1733519
13. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de Práctica Clínica de Encefalopatía Hipóxica Isquémica del Recién Nacido. [Internet] 2019 [Consultado Septiembre 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_ehirn2019.pdf
14. Wu Y. Comstock B. Gonzalez F. Mayock D. Goodman A. Maitre N. Chang T. Van Meurs K. Lampland A. Bendel-Stenzel E. Mathur A. Wu T. Trial of Erythropoietin for Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns. *The New England Journal of Medicine*. [Internet] 2022 [Consultado Septiembre 2022]. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2119660
15. Greco P. Nencini G. Piva, I. et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*

- [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022]120, 277–288. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3>
16. D'angelo G. Cannavò L. Reiter R. Gitto E. Melatonin Administration from 2000 to 2020 to Human Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. 20 Years of Melatonin Administration [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022]. Disponible en: DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719151>
 17. Ajay G. Yozawitz E. Gomes W. Nafday S. Selective Head versus Whole Body Cooling Treatment of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Comparison of Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging Findings. American Journal of Perinatology [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022] s-0039-1693466. Disponible en: doi:10.1055/s-0039-1693466
 18. Mitra S. Bale G. Meek J. Tachtsidis I. Robertson N. Cerebral Near Infrared Spectroscopy Monitoring in Term Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathyâ A Systematic Review. Frontiers in Neurology [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022] 11, 393. Disponible en: doi:10.3389/fneur.2020.00393
 19. Finder M. Boylan G. Twomey D. Ahearne C. Murray D. Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. JAMA Pediatr. [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022] 174(1):48–55. Disponible en: doi:10.1001/jamapediatrics.2019.4011
 20. Endisch C. Westhall E. Kenda M. et al. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Evaluated by Brain Autopsy and Neuroprognostication After Cardiac Arrest. JAMA Neurol. [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022] ;77(11):1430–1439. Disponible en: doi:10.1001/jamaneurol.2020.2340
 21. Peebles P. Duello T. Eickhoff J. et al. Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Perinatol [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022] 40, 63–69. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0531-6>
 22. Ouwehand S. Smidt L. Dudink J. Benders M. Vries L. Groenendaal F. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. Neonatology. [Internet] 2020 [Consultado Septiembre 2022] 1–17. Disponible en: doi:10.1159/000505519

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).