

FE DE ERRATAS

Estas pautas se publicaron en el número anterior de *Archivos de Pediatría* (volumen 77, número 2). Por razones ajenas a nuestra voluntad, la tabla 2 resultó ilegible, de modo que publicamos el trabajo nuevamente. Pedimos las disculpas del caso a autores y lectores

PAUTAS

Arch Pediatr Urug 2006; 77(3): [293-299](#)

Recomendaciones para la atención del recién nacido deprimido severo de término (edad gestacional igual o mayor a las 37 semanas)

Dres. Fernando Silvera ¹, Mario Moraes ²

1. Asistente del Departamento básico de Neonatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Ex Asistente del Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas.

2. Ex Asistente del Departamento de Neonatología del Hospital Pereyra Rossell.

Participaron en la preparación en el marco de AUPER: Prof. Dr. Raúl Bustos, Prof. Dr. Miguel Martell, Prof. Dra. Cristina Scavone, Prof. Dra. Aurora Delfino, Dr. Gonzalo Giambruno, Dra. Coralito López, Dr. Ruben Paniza, Dr. Daniel Borbonet, Dr. Octavio Failache, Dra. Beatriz Ceruti, Dra. Cristina Hernández, Dra. Sandra Berta.

Objetivos

1. El primer objetivo de esta publicación es destacar los pilares del manejo del recién nacido asfíctico, resaltando el carácter evolutivo de esta patología, tratando de evitar la progresión del daño instituido y limitando al mínimo las lesiones orgánicas en desarrollo. Con especial enfoque al tratamiento en la sala de cuidados intensivos.

2. En segundo orden esbozar estrategias de neuroprotección activa, aun en desarrollo.

Recepción del recién nacido

- Se debe coordinar con el obstetra la oportunidad, el lugar y la vía del nacimiento de todo recién nacido que presenta posibilidad de injuria fetal.

Atención en sala de partos ^(1,2-9)

- La reanimación al recién nacido en sala de partos se lleva a cabo de acuerdo a normas internacionales ^(2,3).
- Se debe tener en cuenta durante la asistencia:

1. **Controlar la temperatura** del recién nacido, manteniéndola entre 36 y 36,5°. Evitar hipertermia iatrogénica.
2. **Control del aporte de O₂**, manteniéndolo para que la saturación oscile entre 90 y 95% con una PaO₂ entre 40 a 60 mmHg. Sabiendo que la saturación preductal en los recién nacidos normales puede demorar más de 10 minutos en alcanzar 95% y cerca de una hora la postductal ⁽⁴⁾. El objetivo es evitar hipoxemia e hiperoxia, en la actualidad hay estudios que muestran los efectos lesivos del O₂ en el periodo de reperfusión postasfíctico con buenos resultados al realizar la reanimación con aire ⁽⁶⁾.
3. **No se debe utilizar bicarbonato de sodio** para la corrección de acidosis metabólica en la recepción. Puede estar indicado cuando con una correcta ventilación aún se mantiene frecuencia cardiaca por debajo de 100 lpm (utilizar bicarbonato ½ molar, 2 mEq/kg durante 4 a 5 minutos).
4. Se considerará **estabilidad del paciente** cuando se logre una frecuencia cardiaca entre 120 a 140 lpm, ventilación adecuada con recuperación de la coloración de la piel y mucosas con saturación por encima de 90%.
5. De forma inmediata y temprana se trasladará a la unidad receptora sin más demora si se encuentra dentro del mismo local, contando con vía venosa permeable. En caso de traslado de mayor distancia (aun en la misma ciudad) es aconsejable considerar la estabilidad térmica y hemodinámica previo al traslado.

Atención en la unidad de cuidados intensivos

La atención del recién nacido en la unidad receptora se debe diferenciar en dos etapas:

1. La llegada del paciente a la unidad, estabilización inicial ^(11,12):

- Inicio **temprano de asistencia ventilatoria mecánica**.
- Control de glicemia y su corrección si es menor de 50 mg/dl.
- **Gasometría a la primera hora de vida obligatoria**, evaluar corrección con bicarbonato de sodio si el pH es menor de 7.20 con PCO₂ menor de 55 mmHg.

Al finalizar la primera hora de vida debemos de estar en condiciones de iniciar acciones de neuroprotección.

2. El **paciente estabilizado** en la unidad receptora pero que sufre las consecuencias de una afectación multiorgánica por la asfixia perinatal.

a) Temperatura.

- Mantener temperatura entre 36 – 36,5°. Evitar hipertermia iatrogénica.

b) **Ventilación y aporte de oxígeno** ^(1,2-7).

- **Se recomiendan parámetros ventilatorios para mantener la PaCO₂ entre 45 a 55 mmHg**. Evitar hipocapnia (pCO₂ 35 mmHg).
- El objetivo es mantener la **PaO₂ entre 40 a 60 mmHg**. Evitar hiperoxia (PaO₂ 100 mmHg).
- Las modificaciones de los parámetros respiratorios deben acompañarse del **control gasométrico correspondiente y radiografía de tórax** para comprobar la correcta aireación de los campos pulmonares.
- Intentar la extubación temprana, determinada por la estabilidad global del paciente, los valores gasométricos y la radiografía.

c) **Apporte de fluidos** ^(13,14)

- Restricción inicial de aporte de fluidos (40 a 60 ml/kg/día).
- El manejo inicial de fluidos debe realizarse en base a la reposición de las pérdidas insensibles y luego basado en un **balance estricto de ingresos y egresos realizados en las primeros 3 días cada 12 horas** para ajustar el aporte.

c) **Oliguria** (diuresis menor o igual a 1 ml/kg/hora). Tratamiento de acuerdo al diagnóstico de causa de la oliguria. Sus causas más frecuentes son:

- 1) Descenso de la perfusión renal (causa prerenal).
- 2) Insuficiencia renal por necrosis tubular aguda o por necrosis cortical aguda.
- 3) Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
- 4) Retención urinaria por afección hipóxica vesical.

e) **Presión arterial**.

- Control de la **presión arterial sistémica en forma continua (o invasiva)**.
- Evitar y tratar enérgicamente la hipotensión, de ser necesario realizar carga inicial de volumen con suero fisiológico a 20 ml/kg en 10 minutos.
- Ante persistencia agregar inotrópicos, considerando la posibilidad de disfunción miocárdica utilizar dobutamina comenzando con 10 gammas/kg/min. como droga de primera elección ⁽¹⁵⁾.
- En caso de situaciones de hipotensión refractaria a las medidas anteriores considerar el uso de vasopresores como la adrenalina a 0,01 mg/kg/min ⁽¹⁵⁾.

f) **Glucosa** ⁽¹²⁾.

- Mantener la glucosa por encima de 50 mg/dl en el recién nacido de término. Control cada 6 horas con hemoglucotest para evitar hipoglucemia e hiperglucemia. El aporte mínimo de glucosa es de 6-8 mg/kg/min.

g) **Convulsiones.** El primer objetivo es la **correcta identificación de la crisis convulsiva**, tratamiento temprano y agresivo de la misma.

Por tanto en todo paciente que sufre asfixia perinatal se recomienda:

- Solicitar un EEG temprano, en las **primeras 24 –48 horas de vida**.
- Se recomienda un control evolutivo con EEG **a los 7 días** de vida fuera del episodio crítico.
- Como diagnóstico diferencial con clonias no epilépticas las que se pueden caracterizar por su detención frente a la extensión del miembro, en estas en caso de **EEG sin actividad** epiléptica no se realizarán cambios en el tratamiento.
- La duración del tratamiento anticomicial se acordará en conjunto con el neuropediatra tratante.

Ante la presencia clínica de convulsiones o la sospecha de convulsiones eléctricas sin traducción clínica se debe:

a) Asegurar adecuada ventilación y estabilidad hemodinámica.

b) Corregir anormalidades metabólicas (hipoglucemia, trastornos iónicos y ácido-básicos).

h) **Edema cerebral** ⁽¹⁴⁾. Se origina dentro de las primeras 72 horas y su duración es variable. Determinado por la imposibilidad durante la hipoxia isquemia en mantener las funciones celulares, dentro de ellas las bombas de iones transcelulares con acumulación intracelular de sodio y agua ⁽³⁶⁾. En el recién nacido de término no hay tratamientos específicos para la reducción del edema cerebral que hayan demostrado ser efectivos.

i) **Hiperviscosidad** ^(27,28). Controlar hematocrito y realizar exanguinotransfusión parcial si el hematocrito es mayor de 65%.

g) **Prevención de enterocolitis necrotizante** ^(13,14). Supresión inicial de vía enteral, durante 48 a 72 horas, con deposiciones meconiales normales y con tránsito digestivo alto normal. Si se realizara por tiempo prolongado (más de 72 horas) instituir alimentación parenteral.

Estrategias de neuroprotección

El encéfalo es el órgano que tiene menos probabilidades de recuperarse luego de una agresión hipóxico isquémica severa.

La neuroprotección abarca:

a) Los cuidados generales del paciente desde su nacimiento, los que ya han sido expuestos.

b) La detección temprana de aquellos pacientes con riesgo de desarrollar encefalopatía hipóxico isquémica, para que reciban los cuidados adecuados, basándose en los siguientes pilares:

1. **Evidencia de evento perinatal** indicado por los siguientes marcadores:

- Evento agudo en el trabajo de parto: eclampsia, desprendimiento de placenta, procedencia de cordón, procedencia de miembros, rotura uterina, monitoreo fetal alterado (ausencia de variabilidad en la frecuencia cardíaca fetal, bradicardia fetal, desaceleraciones tardías de la frecuencia cardíaca fetal –Dips II-).
- Necesidad de reanimación en sala de partos.
- Apgar menor de 5 al quinto minuto.
- Acidosis de cordón: pH menor de 7.

2. **Evidencia clínica postnatal de encefalopatía** moderada a severa de acuerdo al examen neurológico (Sarnat-Sarnat).

3. **EEG de amplitud integrada**: obtenido a través de un monitor de función cerebral (MFC), registra la actividad eléctrica a partir de dos electrodos a nivel biparietal. Permite separar tres patrones de actividad eléctrica: normal, supresión moderada y severa. La evidencia temprana de supresión moderada a severa identifica la evolución neurológica anormal con una sensibilidad del 100%, valor predictivo del 85% y valor predictivo negativo del 100% ⁽²⁹⁾. Permite, además, el diagnóstico y seguimiento de convulsiones subclínicas y su respuesta al tratamiento anticomicial.

c) La puesta en marcha de medidas destinadas a evitar la progresión del daño encefálico, que aún están en revisión y no se aconseja su uso fuera de protocolos previamente probados o ensayos clínicos controlados. Destacamos la administración de fenobarbital profiláctico e hipotermia controlada (tabla 1).

Tabla 1. Mecanismos de acción ⁽¹⁶⁾ (véase figura 1)

Fenobarbital

Hipotermia controlada

- Agonista GABA
 - Reduce el metabolismo cerebral y el consumo de O_2
- GABA previene la depolarización en la isquemia y estabiliza la membrana post isquemia
 - Reduce la acumulación de glutamato y radicales libres de O_2
- Retarda la aparición de la fase de hiperperfusión
- Previene el edema citotóxico
- Suprime la cascada inflamatoria
- Inhibe la muerte programada (apoptosis)

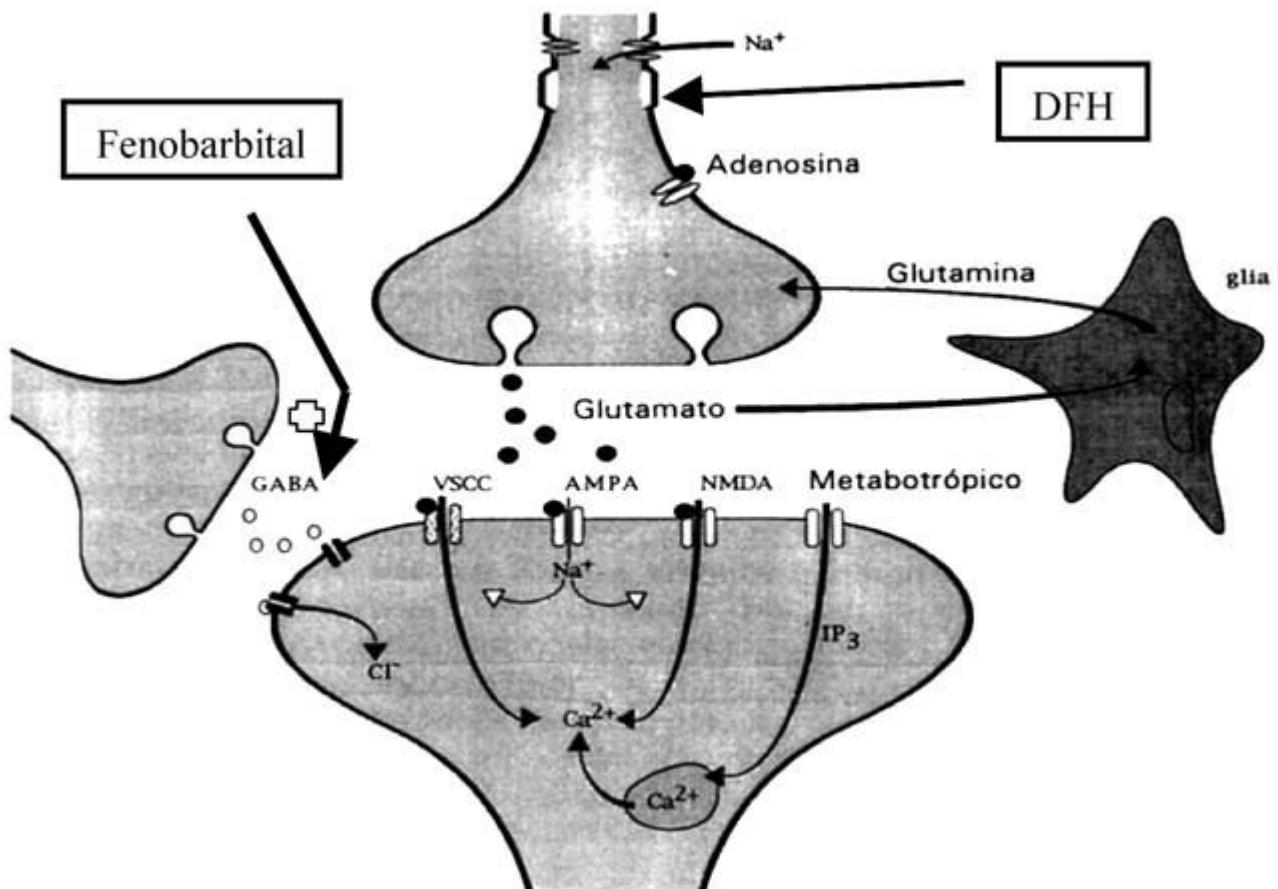


Figura 1. Mecanismo de acción de fármacos anticonvulsivos más utilizados (Tomada y modificada de du Plessis AJ. Clin Perinatol 1997; 3: 646). Fenobarbital: Agonista GABA (principal inhibidor en el cerebro). Su efecto es estimular el ingreso de cloruro e hiperpolarizar la membrana post-sináptica y reducir la liberación de neurotransmisores calcio dependientes⁽¹⁶⁾. DFH: Disminuye la entrada de iones Na^+ en la membrana pre-sináptica e indirectamente la entrada de calcio durante la despolarización⁽¹⁶⁾.

Fenobarbital 20 mg/kg/dosis I/V administrado en 15 minutos (el ritmo de infusión máximo de 1mg/kg/minuto).



Si persisten las convulsiones

Carga adicional de Fenobarbital de 5 mg/kg/dosis administrado de igual forma hasta alcanzar la dosis máxima.

Dosis carga máxima: 40 mg/k/dosis

- En el niño con asfixia perinatal se sugiere no pasar los 20 mg/kg dosis carga.
- **Dosis de mantenimiento 3mg/kg/día a las 24 horas** de la dosis carga, con dosificación a las 72 horas del inicio para ajustar dosis posteriores.
- Si la dosificación esta por encima de rango se recomienda espaciar la dosis de mantenimiento.

- Con esta dosis carga se alcanzan niveles en sangre de 20 mcg/ml (necesario para efecto anticonvulsivante).
- Rango terapéutico: 20 a 40 mcg/ml
- Vida media 100 horas o más.
- Se controlan el 43 a 70% de los pacientes convulsivos.
- Dosis mayores a 70-80 mcg/ml pueden determinar **efectos cardiovasculares**.
- Concentraciones mayores de 40mcg/ml logran sedación.



Persisten convulsiones

Difenilhidantoina dosis carga de 20 mg/kg/dosis I/V ritmo de infusión ml/kg/minuto en una solución con suero fisiológico a 0,1 mg/ml.

- **Dosis de mantenimiento 3 a 4 mg/k/dosis**
- I/V cada 24 horas, a las 24 horas de la dosis carga. De reiterar convulsiones en las siguientes 24 horas de iniciado el tratamiento se puede reiterar dosis de 5 mg/kg/dosis.
- Dosificación a las 72 horas de dosis inicial.

- La administración rápida produce **hipotensión**.
- Rango terapéutico 15 a 20 mcg/ml.
- Mantenimiento es difícil de lograr dosis adecuadas por lo que requiere de dosificaciones seriadas.
- Vida media 18 a 60 horas.
- Asociado al tratamiento con Fenobarbital con dosis carga máxima realizada solo controlan el 15% de las crisis.



Persisten convulsiones

Lorazepam 0,05 a 0,1 mg/kg/dosis I/V administrado en 10 minutos.

Sin sobrepasar las 6 dosis en 24 horas.

No usar goteo de lorazepam

- Pico de acción a los 5 minutos.
- Duración de la acción 3 a 24 horas.
- Vida media 40 horas.
- Potencial efecto neurotóxico en preterminos.
- Control de presión arterial.



Persisten convulsiones

Figura 2. Tratamiento farmacológico de la emergencia convulsiva (17-20).

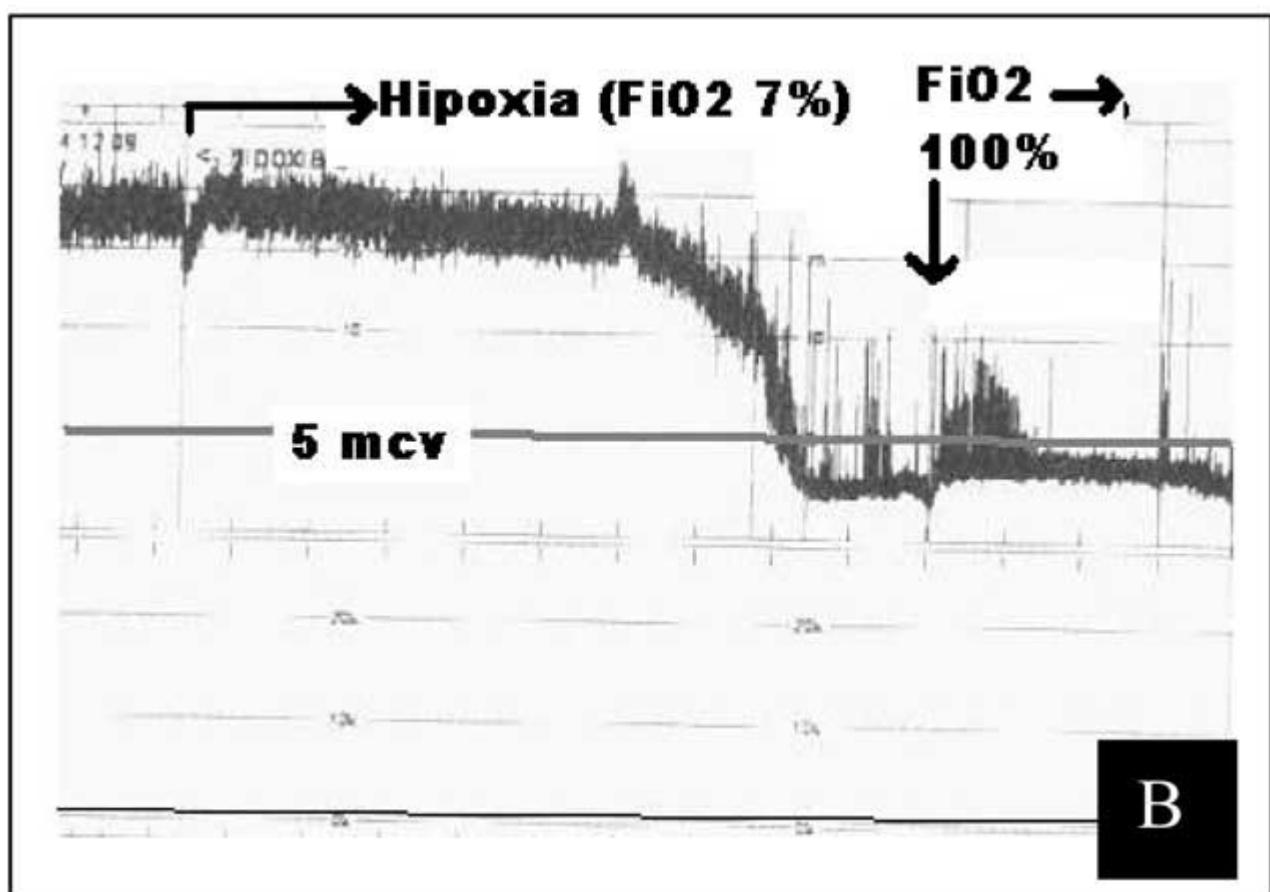
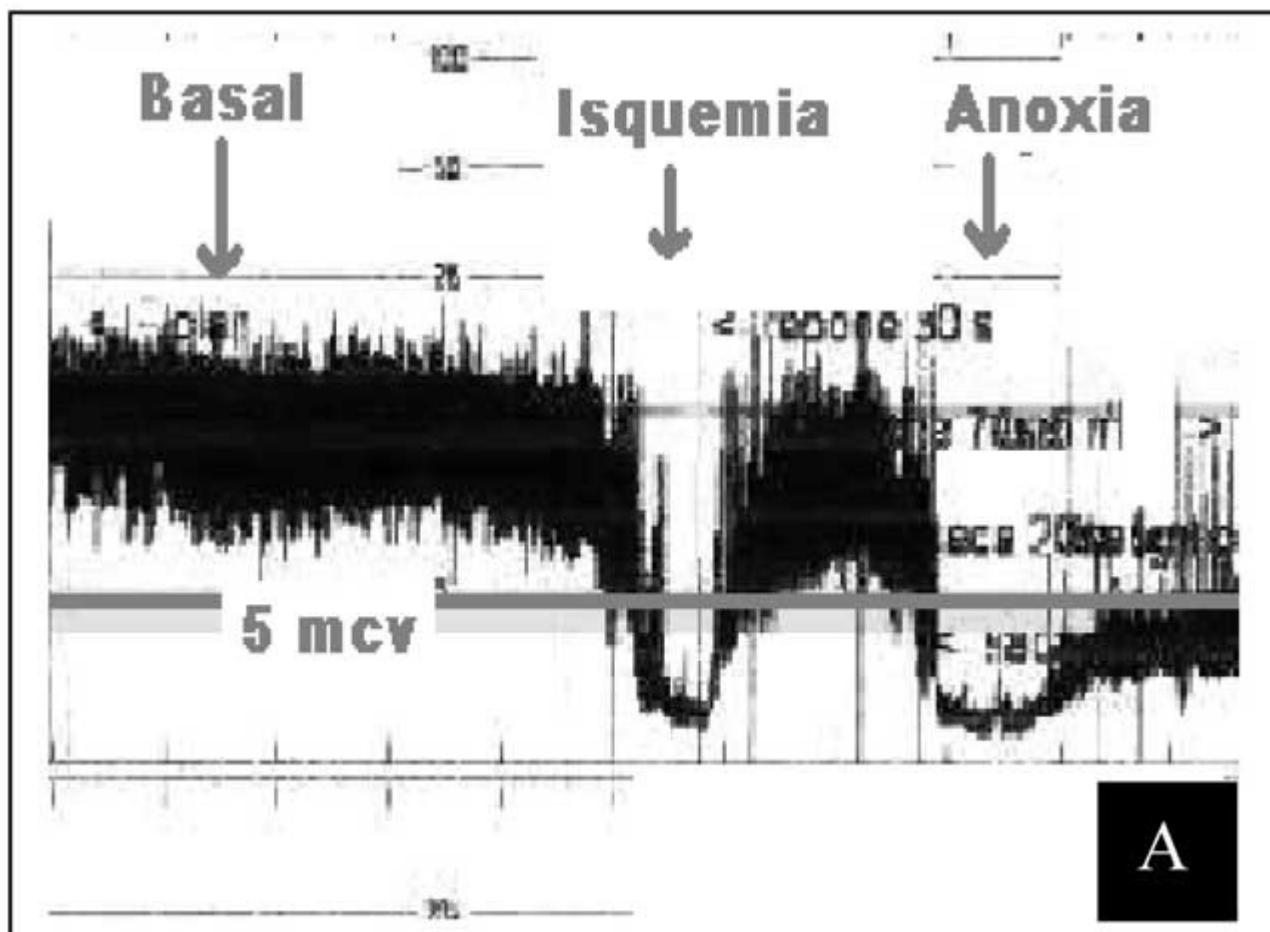


Figura 3. A) Registro de MFC en situación experimental en cerdo recién nacido sometido a isquemia e hipoxia. Nótese el

marcado descenso de la actividad eléctrica cerebral (situación basal con amplitud entre 10 y 25 mcv) cuando se coloca en situación de isquemia, o anoxia (línea marca amplitud de 5 mcv). B) Registro de MFC luego de hipoxia prolongada (FiO_2 7%). Nótese descenso brusco y marcado de la amplitud que no se recupera luego de reanimación con O_2 . Área básica del Departamento de Neonatología. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas.

- **Administración de fenobarbital:** administración de macrodosis única de fenobarbital (40 mg/kg/dosis) en las primeras dos horas de vida se asocia con una reducción de la incidencia de convulsiones y una mejor evolución neurológica a los tres años de vida ⁽²⁷⁾, aunque esto último no se ha corroborado en estudios posteriores ⁽³⁰⁾ y continúa en discusión la posibilidad de efectos secundarios nocivos. ^(31,32).
- **Hipotermia:** los descensos de la temperatura encefálica entre 2 a 4°C parecen ser las medidas neuroprotectoras específicas más prometedoras con resultados positivos en ensayos clínicos controlados ^(34,35).

A la fecha se han completado tres estudios multicéntricos randomizados entre los que se destacan el de Eicher y colaboradores (Pediatr Neurol 2005) que coloca a pacientes en hipotermia (33°C de temperatura central) durante 48 horas, Gluckman y colaboradores (Coolcap study, Lancet 2005) mantiene en hipotermia (34 a 35°C) durante 72 horas y Shankaran y colaboradores (NIHCD. NEJM 2005) que mantiene a 33,5°C también durante 72 horas. El inicio de la terapia para todos los trabajos es en las seis primeras horas de vida y el recalentamiento es lento. Aún está pendiente la finalización de otros tres estudios con características similares (el estudio TOBY, el estudio ICE y el estudio de Simbruner y colaboradores).

El análisis de la combinación de resultados de los estudios finalizados sugiere que el tratamiento con hipotermia controlada se asocia con reducción en el número de muertes y discapacidad severa luego de la asfixia. El número necesario de pacientes a tratar para obtener dicho resultado es de 4,1 (figura 4).

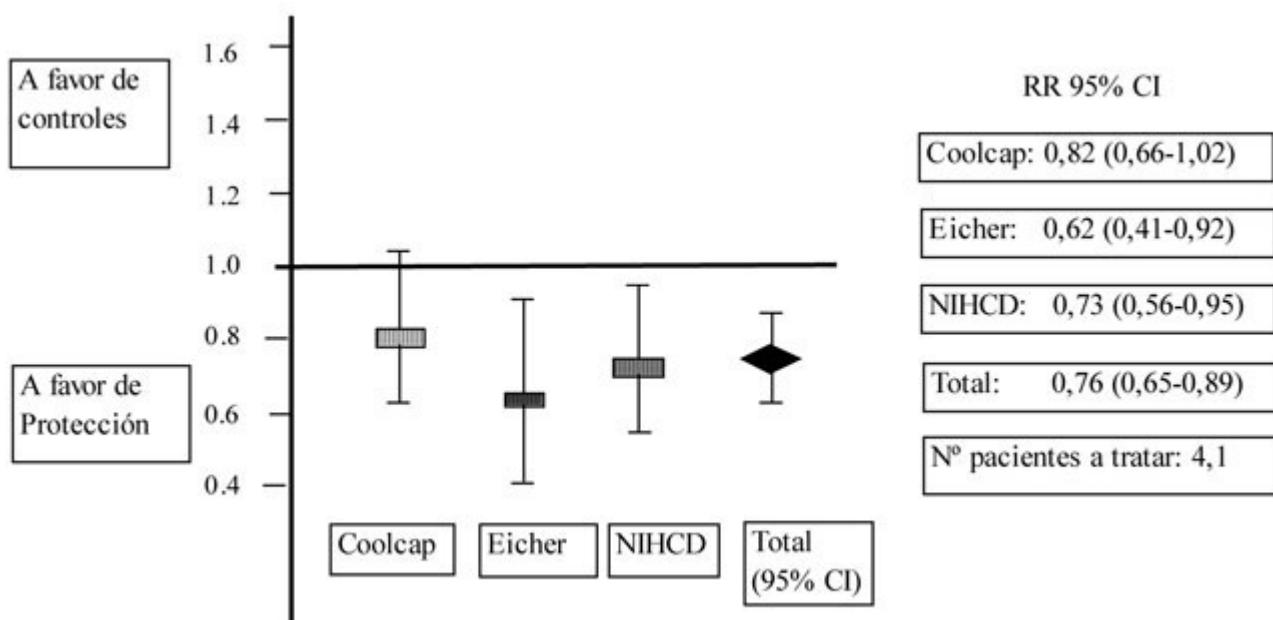


Figura 4. Metaanálisis especulativo de los efectos de hipotermia moderada sobre muerte y alteraciones luego de asfixia perinatal. Tomado y modificado de Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91F: 127-F131.

Los datos actuales son sugestivos y esperanzadores de que la hipotermia pueda ser efectiva como neuroprotector, pero no lo suficientemente fuertes como para realizarla fuera de estudios controlados ⁽³⁷⁾. Considerándose aun una estrategia en evolución donde la seguridad y eficacia a largo plazo todavía es necesario establecer.

Si se pone en práctica fuera de estudios controlados debe hacerse siguiendo protocolos publicados, asegurándose además el seguimiento a largo plazo de los pacientes y de ser posible sumarlos en registros nacionales o internacionales ya establecidos ⁽³⁸⁾.

Debe destacarse que, de manera colateral, el desarrollo de esta tecnología aumenta la habilidad del equipo tratante en el estricto control hemodinámico y metabólico que debe realizarse, además de la seguridad en el mantenimiento de la temperatura objetivo dentro de rangos estables, mejorando la calidad de asistencia del paciente.

Los familiares deben estar informados de la situación actual de los conocimientos en cuanto a hipotermia como terapia y sus

resultados posibles.

El tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica se encuentra en revisión permanente, para cualquier alternativa que el equipo tratante asuma hay desafíos y metas que cumplir. Cuando se decide mantener una conducta conservadora es imprescindible evitar la progresión lesional neuronal teniendo especial consideración a la fisiopatología de la asfixia perinatal. Cuando se ponen en marcha diferentes estrategias de neuroprotección, pueden adecuarse al grado de afectación del paciente. En este caso en la encefalopatía moderada (definida por la clínica y el EEG de amplitud) el inicio de hipotermia moderada y la posibilidad de adjuntar tratamiento con fenobarbital en los niños con convulsiones en el EEG, o en la encefalopatía severa incluyendo hipotermia profunda y fenobarbital aun en ausencia de convulsiones⁽³⁹⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O.** Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: The Resair 2 Study. *Pediatrics* 1998; 102: e1.
2. International Guidelines for neonatal resuscitation. An excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. *Pediatrics* 2000; 106: e29.
3. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on Science With Treatment Recommendations for Pediatric and Neonatal Patients: Pediatric Basic and Advanced Life Support [online]. *Pediatrics* 2006; 117 (5): e955-e977 <<http://pediatrics.aapublications.org>> [consulta: 24 may 2006].
4. **Toth B, Becker A, Seelbach-Gobel B.** Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 105-7.
5. **Royal Collage of Paediatrics and Child Health and Royal College of Obstetrician and Gynecologists.** Resuscitation of babies at birth. London: BMJ Publishing Group, 1977.
6. **Vento M, Asensi M, Sastre J, García –Sala F, Pallardó F, Viña J.** Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001; 107: 642-7.
7. **Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M.** Do Hyperoxaemia and Hipercapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F49-F52.
8. **Williams KP, Sing A.** The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 557-60.
9. **Kette F, Weil MH, Gazmuri RJ.** Buffer solutions may compromise cardiac resuscitation by reducing coronary perfusion pressure. *JAMA* 1991; 266: 2121-6.
10. **Lou HC, Lessen NA, Frisks-Hansen B.** Decreased cerebral blood flow after administration of sodium bicarbonate in the distressed newborn infant. *Acta Neurol Scand* 1978; 57: 239-47.
11. **Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, Leveno KJ.** Outcomes among term infants when two hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Gynecol* 2001; 184(3): 447-50.
12. **Salhab W, Wyckoff M, Laptook A, Perlman J.** Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004; 114: 361-6.
13. **Shankaran S.** Tratamiento postnatal de la asfixia del recién nacido a término. *Clin Perinatol* 2002; 4: 661-78.
14. **Volpe JJ.** Encefalopatía hipóxico isquémica. En: *Neurología del Recién Nacido*. 4 ed. México: Mc Graw Hill, 2002: 354-424.
15. **Evans N.** Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006; 91: F213-F220.
16. **du Plessis AJ, Johnston MV.** Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Cellular mechanisms and potential strategies for neuroprotection. *Clin Perinatol* 1997; 24(3): 627-54.
17. **Campistol J.** Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. *Rev Neurol* 2000; 31(7): 624-31.

18. **Alcocer-Bloch E, Campistol J, Irondo_Sanz M.** Convulsiones neonatales , experiencia en la unidad. Rev Neurol 2004; 38(9): 808-12.
19. **Campistol J.** Síndromes epilépticos idiopáticos del recién nacido. Rev Neurol 2001; 32(5): 444-8.
20. **Campistol J.** Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo. Rev Neurol 2000; 30(supl 1): S60-S74.
21. **Hellstrom-Westas L, Westgren U, Rosen I, Svenningsen NW.** Lidocaine for treatment of severe seizure in newborn infants. I. Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring. Acta Paediatr 1988; 77(1): 79-84.
22. **Hellstrom-Westas L, Svenningsen NW, Westgren U, Rosen I, Lagerstrom PO.** Lidocaine for treatment of severe seizure in newborn infants. II. Blood concentrations of lidocaine and metabolites during intravenous infusion. Acta Paediatr 1992; 81(1): 35-9.
23. **Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Domenech Martínez E, González Campo C, Perera Soler R.** Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. Neurology 2005 8; 64(5): 876-9.
24. **Sheth RD, Buckley DJ, Gutierrez AR, Gingold M, Bodensteiner JB, Penney S.** Midazolam in the treatment of refractory neonatal seizures. Clin Neuropharmacol 1996; 19(2): 165-70.
25. **Bonati M, Marraro G, Celardo A, Passerini F, Schieroni F, Spada P, et al.** Thiopental efficacy in Phenobarbital-resistant neonatal seizures. Dev Pharmacol Ther 1990; 15(1): 16-20.
26. **Demarquez JL, Galperine R, Billeaud C, Brachet-Liermain A.** High-dose thiopental pharmacokinetics in brain injured children and neonates. Dev Pharmacol Ther 1987; 10(4): 292-300.
27. **Clohecy JP, Stark AR.** Manual de cuidados neonatales. 3^a ed. Barcelona: Masson, 1999.
28. **Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, Poland RL, Powell DP.** Neonatal hyperviscosity: randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long term outcome. Pediatrics 1985; 75(6): 1048-53.
29. **al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D.** Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. Pediatrics 1999; 103: 1263-71.
30. **Hall R, Hall F, Daily D.** High-dose Phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized prospective study with three-year follow-up. J Pediatr 1998; 132: 345-8.
31. **Vargas-Origel A, Espinosa-García JO, Muniz-Quesada E, Vargas-Nieto MA, Aguilar-García G.** Prevention of hypoxic-ischemic encephalopathy with high-dose, early phenobarbital therapy. Gac Med Mex 2004; 140(2): 147-53.
32. **Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, Burke B, et al.** Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. J Pediatr 1986; 109(5): 851-6.
33. **Ajayi OA, Oyanyi OT, Chike-Obi UD.** Adverse effects of early Phenobarbital administration in term newborns with perinatal asphyxia. Trop Med Int Health 1998; 3(7): 592-5.
34. **Gluckman P, Wyatt S, Azzopardi D, Ballant R, Edwards AD, Ferriero DM, et al.** Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicoated randomized trial. Lancet 2005, 365: 663-670.
35. **Shankaran S, Laptok AR, Ehnrekranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al.** Whole body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574-84.
36. **Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Husley TC, Bass WT, Kaufman DA, et al.** Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. Pediatr Neurol 2005; 32(1): 11-7.
37. **Edwards AD, Azzopardi DV.** Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91F: 127-F131.
38. **Blackmon LR, Stark AR; American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn.** Hypothermia : a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006; 117 (3): 942-8.
39. **Perlman JM.** Summary Proceedings From the Neurology Group on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatrics 2006;

Correspondencia: Dr. Fernando Silvera.
E-mail: julsil@adinet.com.uy