

ORIGINAL

Programa multicéntrico para la atención integral del recién nacido con agresión hipóxico-isquémica perinatal (ARAHIP)[☆]



J. Arnáez^{a,*}, C. Vega^a, A. García-Alix^b, E.P. Gutiérrez^c, S. Caserío^d, M.P. Jiménez^e, L. Castañón^f, I. Esteban^g, M. Hortelano^h, N. Hernándezⁱ, M. Serrano^j, T. Prada^k, P. Diego^l, F. Barbadillo^m y Grupo ARAHIP[◇]

^a Unidad de Neonatología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Unidad de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^c Unidad de Neonatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^d Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^e Unidad de Neonatología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España

^f Unidad de Neonatología, Hospital Universitario de León, León, España

^g Unidad de Neonatología, Hospital San Pedro de Logroño, Logroño, España

^h Unidad de Neonatología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

ⁱ Unidad de Neonatología, Hospital General de Zamora, Zamora, España

^j Unidad de Neonatología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España

^k Unidad de Neonatología, Hospital El Bierzo, Ponferrada, León, España

^l Servicio de Pediatría, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos, España

^m Servicio de Pediatría, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

Recibido el 22 de enero de 2014; aceptado el 8 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 21 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Encefalopatía
hipóxico-isquémica;
Asfisia perinatal;
Vía clínica;
Programa

Resumen

Introducción: El recién nacido con indicadores de potencial evento hipóxico-isquémico perinatal precisa de una atención integral que detecte precozmente si necesita tratamiento con hipotermia y el control de los factores agravantes del daño cerebral en las primeras 6 h de vida. **Pacientes y métodos:** Aplicación de un programa prospectivo de ámbito poblacional que ordena y sistematiza la atención durante las primeras 6 h de vida en los ≥ 35 semanas nacidos con

[☆] Este trabajo ha sido parcialmente presentado en las siguientes reuniones: XXIV Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Neonatología. Octubre del 2013. Barcelona. 53rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research. Octubre del 2013. Oporto. XXIII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Neonatología. Octubre del 2011. Oviedo. I Reunión entre Neonatólogos de Castilla y León. Noviembre del 2011. Tordesillas. Reunión Primavera de la SCCALP. Abril del 2011. Zamora.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jusoru@hotmail.com (J. Arnáez).

◇ El Grupo ARAHIP se presenta en el [anexo](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.006>

1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

indicadores de agresión hipóxico-isquémica perinatal. El programa involucra 12 hospitales (91.217 m²), 7 de nivel asistencial I-II y 5 de nivel III. Se establecen 4 protocolos: *a*) detección del recién nacido con potencial agresión hipóxico-isquémica; *b*) vigilancia de la repercusión neurológica y en otros órganos; *c*) control y tratamiento de complicaciones, y *d*) vigilancia y acciones durante el transporte.

Resultados: Entre junio del 2011 y junio del 2013, de 32.325 recién nacidos \geq 35 semanas, 213 cumplieron criterios de potencial agresión hipóxico-isquémica perinatal (7,4 por 1.000). El 92% siguió la monitorización establecida en el programa; 33 recién nacidos tuvieron encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave (1 por 1.000) y 31/33 (94%) recibieron tratamiento con hipotermia.

Conclusiones: El programa Atención integral al Recién nacido con Agresión Hipóxico-Isquémica Perinatal ha permitido ofrecer atención integral al recién nacido con indicadores de agresión hipóxico-isquémica perinatal. Se han controlado factores comórbidos agravantes de la lesión cerebral y se han detectado aquellos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave, permitiendo iniciar la hipotermia dentro de las primeras 6 h de vida. Programas de ámbito poblacional son cruciales para disminuir la morbimortalidad asociada a la encefalopatía hipóxico-isquémica.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Perinatal asphyxia;
Hypoxic-ischemic
encephalopathy;
Clinical pathway;
Program

Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP)

Abstract

Introduction: Newborns with perinatal indicators of a potential hypoxic-ischemic event require an integrated care in order to control the aggravating factors of brain damage, and the early identification of candidates for hypothermia treatment.

Patients and methods: The application of a prospective, populational program that organizes and systematizes medical care during the first 6 hours of life to all newborns over 35 weeks gestational age born with indicators of a perinatal hypoxic-ischemic insult. The program includes 12 hospitals (91,217 m²); two level I centers, five level II centers, and five level III hospitals. The program establishes four protocols: *a*) detection of the newborn with a potential hypoxic-ischemic insult, *b*) surveillance of the neurological repercussions and other organ involvement, *c*) control and treatment of complications, *d*) procedures and monitoring during transport.

Results: From June 2011 to June 2013, 213 of 32325 newborns above 35 weeks gestational age met the criteria of a potential hypoxic-ischemic insult (7.4/1000), with 92% of them being cared for following the program specifications. Moderate-severe hypoxic-ischemic encephalopathy was diagnosed in 33 cases (1/1,000), and 31 out of the 33 received treatment with hypothermia (94%).

Conclusions: The program for the Integrated Care of Newborns with Perinatal Hypoxic-Ischemic Insult has led to providing a comprehensive care to the newborns with a suspected perinatal hypoxic-ischemic insult. Aggravators of brain damage have been controlled, and cases of moderate-severe hypoxic-ischemic encephalopathy have been detected, allowing the start of hypothermia treatment within the first six hours of life. Populational programs are fundamental to reducing the mortality and morbidity of hypoxic-ischemic encephalopathy.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La existencia de un evento hipóxico-isquémico (asfisia perinatal) viene dado por la presencia de alteraciones en la frecuencia cardíaca o del pH fetal, o por el antecedente de un episodio centinela¹. Cuando este evento tiene la magnitud potencial para causar daño tisular, el recién nacido (RN)

presenta disfunción neurológica (encefalopatía hipóxico-isquémica) y/o disfunción-daño multiorgánico (enfermedad hipóxico-isquémica)². La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es la principal causa en el mundo de muerte, morbilidad neurológica grave y convulsiones en el RN a término, y es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de parálisis cerebral en la niñez³.

Actualmente, la hipotermia terapéutica es el tratamiento específico para disminuir la morbimortalidad asociada a la EHI. La máxima eficacia terapéutica se obtiene cuanto antes se inicie, dentro de las primeras 6 h de vida. Este estrecho marco temporal condiciona la necesidad de establecer una rápida y bien ordenada actuación dentro de unas pocas horas de oro. Esta actuación operativa debe establecer de forma precisa las acciones a realizar en cada una de las etapas asistenciales; desde el paritorio hasta el cuidado intensivo, la estabilización, la detección precisa de la gravedad de la EHI, el control de factores comórbidos que pueden agravar el daño cerebral y, en ocasiones, el traslado urgente del paciente a los centros de referencia que ofrecen una asistencia integral a estos RN incluyendo hipotermia^{4,5}.

Con el fin de establecer una actuación ordenada dirigida a detectar precozmente aquellos RN con EHI que necesitarán tratamiento con hipotermia, corregir y evitar factores agravantes del daño cerebral en las primeras 6 h de vida, se ha desarrollado el programa de ámbito poblacional Atención integral al Recién nacido con Agresión Hipóxico-Isquémica Perinatal (ARAHIP), que involucra a 12 hospitales en el área de Castilla y León, y La Rioja. Presentamos el programa y referimos la experiencia de los 2 primeros años del mismo (junio del 2011 a junio del 2013).

Metodología

Pasos seguidos en la elaboración del programa

1. Desarrollo del borrador, elaboración del cuaderno de recogida de datos.
2. Análisis de las posibilidades reales de la aplicación del programa por centro, designación de coordinadores.
3. Visita a los centros; presentación del programa y entrega del material (programa, protocolos-pósteres resumen, vídeo docente de examen neurológico, cuaderno de recogida de datos).
4. Seguimiento del desarrollo del programa una vez iniciado, dificultades, reunión entre coordinadores.

Hospitales incluidos y características

Hospitales participantes en el programa ARAHIP: *a*) Hospital Universitario de Burgos (centro coordinador); *b*) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid; *c*) Hospital Universitario de Salamanca; *d*) Hospital San Pedro de Logroño; *e*) Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila; *f*) Hospital Universitario de León; *g*) Hospital General de Segovia; *h*) Hospital Santa Bárbara de Soria; *i*) Hospital General de Zamora; *j*) Hospital El Bierzo de Ponferrada; *k*) Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro, y *l*) Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero.

El número de RN vivos ≥ 35 semanas que se atiende en el conjunto de estos hospitales es aproximadamente de 16.000 por año. En todos, los RN son atendidos al nacimiento por una matrona, con el apoyo del pediatra en el caso de anomalía alrededor del mismo. En cuanto al nivel asistencial⁶, 2 centros son de nivel I, 5 de nivel II y 5 de nivel III. El programa involucró en total a 168 pediatras (66 de ellos residentes), que participaron en la atención al parto y en la asistencia neonatal.

Vía clínica desarrollada en el programa (figs. 1-4)

En el programa se incluye a todo RN ≥ 35 semanas y ≥ 1.800 g, susceptible de haber tenido una agresión hipóxico-isquémica perinatal (fig. 1). Esta se definió si cumplía al menos uno de los siguientes criterios: *a*) pH de cordón $\leq 7,00$; *b*) Apgar a los 5 min ≤ 5 , y *c*) necesidad de reanimación con intubación y/o masaje cardiaco o bien necesidad de presión positiva intermitente a los 5 min. Otros criterios de apoyo, pero no de cumplimiento obligado para incluir al RN en el programa, fueron: *a*) estado fetal no tranquilizador (bradicardia mantenida, desaceleraciones tardías o líquido amniótico meconial); *b*) existencia de un evento hipóxico centinela (desprendimiento de placenta, prolapso de cordón, rotura uterina, exanguinación del feto en la madre), y *c*) distocia de parto.

Todos los RN que cumplen los criterios de inclusión ingresan (fig. 2). El objetivo del ingreso es doble: 1) detectar precozmente la presencia de signos de EHI moderada o grave, y 2) controlar factores agravantes de la lesión cerebral o sus complicaciones (fig. 3). Para el primer objetivo, se llevan a cabo exploraciones neurológicas sistematizadas a la hora, 3 y 5 h de vida, y la gravedad de la EHI se establece de acuerdo a la escala García-Alix et al.⁷. Los centros que disponen de electroencefalograma integrado por amplitud inician la monitorización electrocortical inmediatamente tras el ingreso y esta se mantiene hasta al menos las 6 h de vida o hasta que el trazado se normaliza (voltaje normal, presencia de ciclos vigilia-sueño y ausencia de crisis). Si el RN presenta EHI moderada-grave en cualquiera de las exploraciones, se contacta con el hospital de referencia receptor para el traslado y el tratamiento con hipotermia. El área que abarca el programa no tiene desarrollado un transporte neonatal especializado, por lo se han establecido instrucciones específicas para el manejo de estos niños durante el traslado (fig. 4).

Para el segundo objetivo, el control de factores comórbidos (temperatura, hipoglucemia, hipocarbía, hipomagnesemia, etc.) con potencial para agravar la lesión cerebral se realiza mediante monitorización clínica y analítica (fig. 2). El manejo y el tratamiento específico de dichos factores comórbidos están estandarizados (fig. 3).

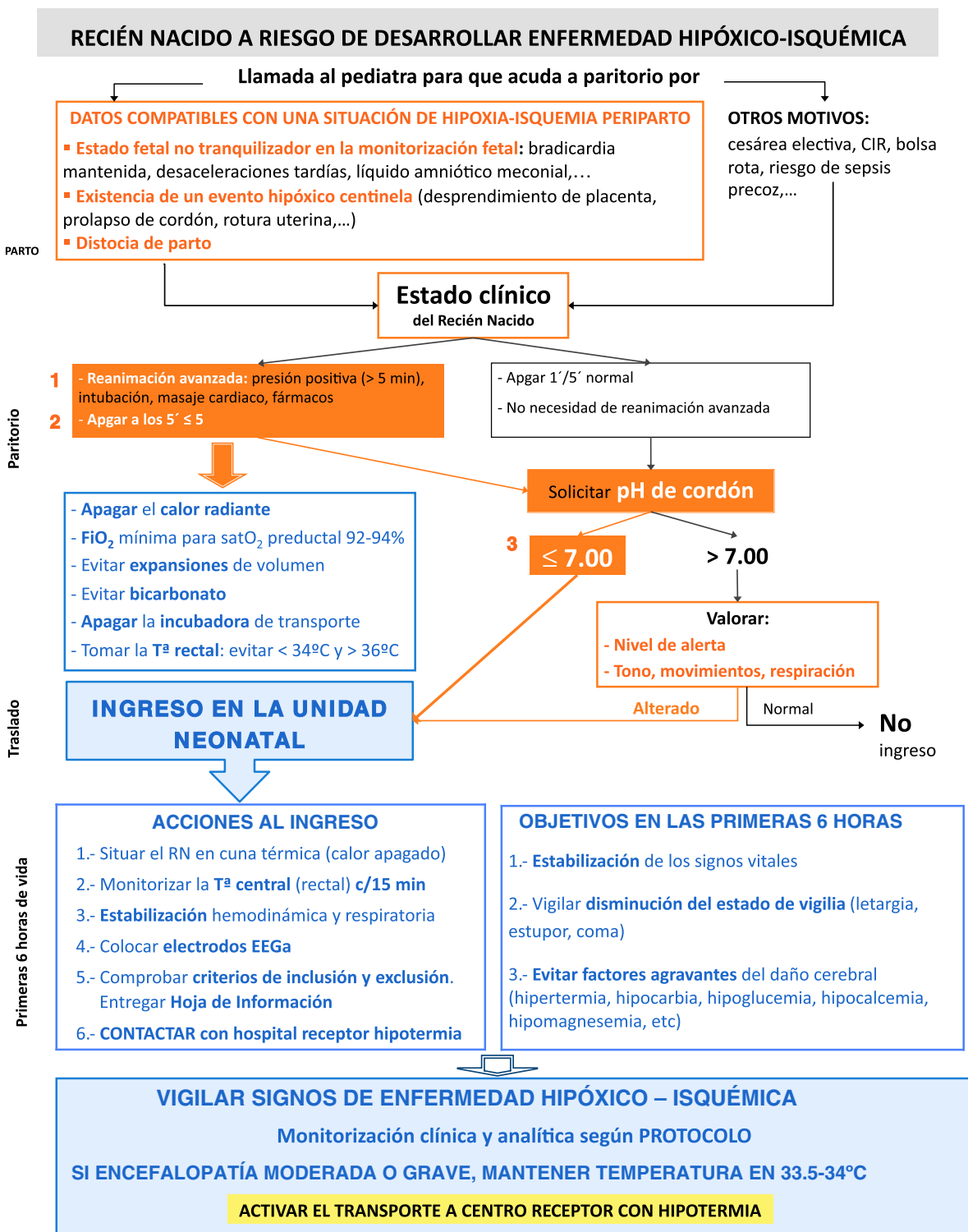
En el programa se solicita consentimiento informado a los padres para poder analizar la información clínica derivada del mismo y cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del hospital coordinador.

Resultados

El programa poblacional ARAHIP abarca un área sanitaria amplia de 91.217 m². Durante los 2 años de duración del programa hubo 32.325 partos de RN de ≥ 35 semanas y ≥ 1.800 g.

En la figura 5 se detallan los RN incluidos en el programa ARAHIP y en la tabla 1 sus principales características. Nueve de los 12 centros realizaron gasometría de cordón de forma rutinaria en todos los partos. En los 3 restantes (7.636 RN), la gasometría se realizó a juicio del médico que atendió el parto, en la mayoría de los casos por depresión perinatal. Atendiendo a los 12 hospitales participantes, 213 RN vivos cumplieron criterios de agresión hipóxico-isquémica

Programa para la Atención Integral del Recién Nacido con Agresión Hipóxico-Isquémica Perinatal



El recién nacido que cumple criterios de agresión hipóxico-isquémica es aquel que presenta alguno de los supuestos 1,2,3 resaltados en los cuadros con fondo naranja

CIR: retraso del crecimiento intrauterino, min: minuto, T^ª: temperatura, EEGa: electroencefalograma integrado por amplitud

Figura 1 Inclusión en el programa del recién nacido con potencial agresión hipóxico-isquémica perinatal.

Programa para la Atención Integral del Recién Nacido con Agresión Hipóxico-Isquémica Perinatal



RECIÉN NACIDO QUE CUMPLE CRITERIOS DE AGRESIÓN HIPÓXICO-ISQUÉMICA PERINATAL								
MONITORIZACIÓN Y VIGILANCIA DE LA ENCEFALOPATÍA Y DE LA AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA								
	Primera hora	3 horas	5 horas	12 horas	24 horas	48 h	72 h	7-14 días
No EHI Vía periférica	Gasometría Glucemia	Gasometría Glucemia	Igual si previos patológicos	ALTA si • Recuperación de la acidosis • Estado clínico adecuado • No factores agravantes de lesión cerebral				
	Graduación (escala)	Graduación (escala)	Graduación (escala)	Retirar EEGa a las 6 horas de vida, si trazado normal				
	EEG integrado por amplitud (EEGa)							
EHI leve Vía periférica	Gasometría Glucemia	Gasometría Glucemia	Gasometría Glucemia Hemograma Bioquímica Orina	Gasometría Glucemia Hemograma Bioquímica Orina	Si previos alterados	ALTA		
	Graduación (escala)	Graduación (escala)	Graduación (escala)	Graduación (escala)	ALTA Exploración neurológica			
	EEG integrado por amplitud (EEGa)			Retirar EEGa a las 6 horas de vida, si trazado normal				
	Ecografía cerebral							
EHI moderada o grave ⁽¹⁾ Vía central	Gasometría Glucemia	Gasometría + glucemia Hemograma Bioquímica Coagulación Hemocultivo Orina		PROTOCOLO CENTRO RECEPTOR CON HIPOTERMIA				
	Graduación (escala)	Graduación (escala)	Graduación (escala)					
	EEG integrado por amplitud							Retirar
	Ecografía cerebral (preferible en las primeras 6 horas de vida)					Ecografías seriadas + doppler		RM

⁽¹⁾ en este caso, la analítica debe hacerse en cuanto se establezca la gravedad de EHI moderada o grave. Hasta ese momento deben realizarse los mismos estudios que en el resto de situaciones.

Definiciones:

- **Escala:** se utilizará la escala acordada de García-Alix A (Pediatrics 1994) para clasificar la EHI en leve / moderada / grave.
- **Gasometría** (introducir la Tª del paciente): pH, pCO₂, pO₂, bic, Eb, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, lactato
- **Bioquímica:** Na, K, Cl, Ca, Mg, GOT, GPT, proteínas totales, albúmina, creatinina, bili total y directa, CK, CK_{MB}, troponina I, amonio y cortisol.
- **Coagulación:** tiempo protrombina, tiempo cefalina, INR, dímero D, fibrinógeno
- **Orina:** pH, densidad, proteínas, Na, K, Ca, creatinina, osmolaridad

Figura 2 Vigilancia de la repercusión neurológica y extraneural de la agresión hipóxico-isquémica.

Programa para la Atención Integral del Recién Nacido con Agresión Hipóxico-Isquémica Perinatal



RECIÉN NACIDO CON CRITERIOS DE AGRESIÓN HIPÓXICO-ISQUÉMICA PERINATAL ACCIONES EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA

Neurológico - Encefalopatía	<p>1.- Clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> Exploración neurológica, clasificación del grado de encefalopatía (escala). Evitar hipertermia: mantener la T³ en 34.5-36°C hasta la decisión iniciar o no hipotermia. Evitar oscilaciones. Tratar las convulsiones. <ul style="list-style-type: none"> 1ª línea: fenobarbital. Carga: 20 mg/kg/dosis; si no cede en 10min: bolo de 10mg/k (total máx 30 mg/kg). <p>2.- EEG integrado por amplitud. Desde el ingreso</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificar el tipo de trazado y las crisis. Si éstas están presentes, tratar. Se mantendrá la monitorización durante las 6 h de vida o durante más tiempo hasta que el trazado sea normal. <p>3.- Imagen. Eco cerebral en las primeras 24 horas de vida (si es posible en las primeras seis).</p> <p>4.- INVOS: si está disponible, se monitorizará en aquellos con clínica neurológica significativa (EHI moderada-grave).</p>																									
<p>¡¡Si la clínica muestra encefalopatía moderada o grave, se iniciará el tratamiento con hipotermia!! El EEGa no es un criterio de inclusión, pero si hay discordancia con la clínica, se deben investigar los motivos.</p>																										
Respiratorio - Ventilación y oxigenación	<p>1.- Gasometrías según cronograma (introducir en el autoanizador la temperatura central del paciente).</p> <p>2.- FIO₂ para sat 92-94% preductal. Vigilar la hipertensión pulmonar.</p> <p>3.- Vigilar el patrón respiratorio (hipeventilación neurogénica central, respiración paradójica, gasping...)</p> <p>4.- Si precisa intubación, evitar hipocarbía (objetivo 40-50 mmHg) utilizando modalidades parcialmente asistidas (SIMV + VG) con frecuencias respiratorias bajas, y aumentando el espacio muerto (cámara espaciadora), si fuera necesario</p>																									
Cardiovascular	<p>1.- Constantes vitales con TA c/hora. Monitorizar frecuencia cardíaca, tensión arterial y electrocardiograma.</p> <p>2.- Evitar expansiones de volumen, especialmente de forma brusca. Individualizar si hay disfunción miocárdica y acidosis persistente / hemorragia extracranial</p> <p>3.- La bradicardia sinusal es frecuente. Se debe monitorizar EKG para detectar signos de isquemia miocárdica</p> <p>4.- Si hay signos de disfunción miocárdica, realizar ecocardiografía y valorar la utilización de fármacos inotrópicos (dobuta > dopa > adrenalina). Garantizar la perfusión cerebral (INVOS, saturación venosa mixta,...) e intentar no aumentar la postcarga.</p>																									
Renal	<p>1.- Control de la diuresis (pesar pañales). Es recomendable el sondaje vesical si hay encefalopatía.</p> <p>2.- Sistemático de orina. Detectar daño renal: proteinuria, pérdida de iones, densidad baja ...</p> <p>3.- Poner dosis única de aminoglucósido hasta comprobar que la diuresis es adecuada</p>																									
Gastrointestinal	<p>1.- Si el pH gástrico es < 4 o hay restos sanguinolentos, utilizar ranitidina.</p> <p>2.- Dejar a dieta al menos 6-8h, dependiendo de la clínica y de la corrección progresiva de la acidosis.</p>																									
Hepático	<p>1.- Monitorizar las transaminasas, el T protrombina, T cefalina, fibrinógeno, albúmina, bilirrubina y amonio séricos</p> <p>2.- Si hay afectación hepática, ajustar dosis de fármacos con metabolización hepática: ranitidina 0.5 mg/kg c/12h...</p>																									
Hematológico	<p>1.- Detectar signos de sangrado (gástrico, orina, lugares de punción...). Analítica: plaquetas y coagulación</p> <p>2.- Si < 50.000 plaq: transfundir plaquetas</p> <p>3.- Si coagulopatía (TP < 40%, INR > 2, Tcefalina > 50 s, fibrinógeno < 100): vit K 1mg iv y PFC 10-15ml/k</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="5"><i>Diagnóstico diferencial entre las causas de coagulopatía asociada a la EHI</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Plaquetas</th> <th>T protrombina</th> <th>T cefalina</th> <th>Dímero D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CID</td> <td>↓</td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>Daño endotelial</td> <td>↓</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td>Daño hepático</td> <td>Normal</td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>Normal</td> </tr> </tbody> </table>	<i>Diagnóstico diferencial entre las causas de coagulopatía asociada a la EHI</i>						Plaquetas	T protrombina	T cefalina	Dímero D	CID	↓	↑	↑	↑	Daño endotelial	↓	Normal	Normal	Normal	Daño hepático	Normal	↑	↑	Normal
<i>Diagnóstico diferencial entre las causas de coagulopatía asociada a la EHI</i>																										
	Plaquetas	T protrombina	T cefalina	Dímero D																						
CID	↓	↑	↑	↑																						
Daño endotelial	↓	Normal	Normal	Normal																						
Daño hepático	Normal	↑	↑	Normal																						
Homeostasis hidroelectrolítica	<p>1.- Solicitar glucemia según cronograma. Si glu < 70 mg/dl, iniciar aportes de glucosa en suero. Si < 50, poner inicialmente un bolo de suero glucosado 10% de 2ml/k, diluido al medio, en perfusión lenta 5-10 min.</p> <p>2.- Sueroterapia con aportes restringidos a 40-50 ml/k. Utilizar la vía central si son necesarios glucosados más concentrados (al 12, 15 y al 20%).</p> <p>3.- Si Calcio total < 8mg/dl / iónico < 1mmol/L: aumentar calcio en el suero. Evitar bolos.</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Niveles séricos Mg</th> <th>Tratamiento</th> <th>Solución sulfato Mg al 15% (1 mL/150 mg). IV o IM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,2 - 1,6 mg/dL</td> <td>25 - 50 mg/Kg</td> <td>IV: 0,4 cc/kg/dosis (50 mg/kg/dosis) al medio con agua destilada IV lento (2-3 min)</td> </tr> <tr> <td>< 1,2 mg/dL</td> <td>50-100 mg/kg</td> <td>IM: si el volumen supera los 0,6 cc repartir la dosis en los dos muslos</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.- Según los niveles de Magnesio, ver tabla</p> <p>5.- Evitar el bicarbonato por alcalemia paradójica con acidosis tisular. Permitir corrección progresiva.</p>	Niveles séricos Mg	Tratamiento	Solución sulfato Mg al 15% (1 mL/150 mg). IV o IM	1,2 - 1,6 mg/dL	25 - 50 mg/Kg	IV: 0,4 cc/kg/dosis (50 mg/kg/dosis) al medio con agua destilada IV lento (2-3 min)	< 1,2 mg/dL	50-100 mg/kg	IM: si el volumen supera los 0,6 cc repartir la dosis en los dos muslos																
Niveles séricos Mg	Tratamiento	Solución sulfato Mg al 15% (1 mL/150 mg). IV o IM																								
1,2 - 1,6 mg/dL	25 - 50 mg/Kg	IV: 0,4 cc/kg/dosis (50 mg/kg/dosis) al medio con agua destilada IV lento (2-3 min)																								
< 1,2 mg/dL	50-100 mg/kg	IM: si el volumen supera los 0,6 cc repartir la dosis en los dos muslos																								
Sedoanalgesia	<p>1.- Se deben evitar fármacos sedantes (fentanest, midazolam, fenobarbital) hasta la decisión de iniciar hipotermia.</p> <p>2.- Una vez clasificada la EHI como moderada-grave e iniciado el enfriamiento, evitar estrés (ceño fruncido, puños cerrados fuertemente, irritabilidad, FC > 120 lpm...). Utilizar fentanilo o morfina a la mitad de la dosis habitual.</p>																									

Glu: glucemia, CID: coagulación intravascular diseminada, PFC: plasma fresco congelado, FC: frecuencia cardíaca, c: cada, k: kilo

Figura 3 Control y tratamiento de las complicaciones.

Programa para la Atención Integral del Recién Nacido con Agresión Hipóxico-Isquémica Perinatal



HOJA GUÍA PARA EL EQUIPO DE TRANSPORTE EN EL TRASLADO DEL RN CANDIDATO A HIPOTERMIA



El recién nacido (RN) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave es aquél con antecedentes de isquemia y/o hipoxia alrededor del parto y manifestaciones clínicas en el sistema nervioso central como disminución del estado de conciencia, hipotonía, convulsiones, escaso esfuerzo respiratorio, etc.

La **monitorización de las complicaciones** (hipoglucemia, hipertermia..., etc) y el **tratamiento con hipotermia** moderada (T^a 33-34°C) iniciado **ANTES DE LAS 6 HORAS DE VIDA** se han demostrado eficaces para aumentar la supervivencia y disminuir la discapacidad neurológica a largo plazo.

Dado el **estrecho margen de tiempo (menos de 6 horas)** para iniciar el tratamiento, es fundamental el traslado precoz con una **monitorización adecuada y evitando las oscilaciones de temperatura**. En la mayoría de las ocasiones el tratamiento se iniciará en el hospital de origen y es crucial su traslado al hospital receptor con T^a rectal entre 33-34°C. Si el RN alcanza esta temperatura y se mantiene en las primeras 6 horas de vida, el hospital receptor podrá continuar con el tratamiento aunque reciba al niño más allá de las 6 horas.

RECOMENDACIONES DURANTE EL TRASLADO:

✦ **TEMPERATURA.** Es crucial mantener la temperatura estable durante todo el traslado, **sin oscilaciones** ± 0.5 °C. **Importante!!!:** se debe diferenciar entre los siguientes supuestos:

1. RN ya incluido en el programa de hipotermia (iniciada en el hospital emisor).

- Objetivo: mantener la temperatura **rectal** entre 33.5-34 °C de forma constante.

2. RN candidato para ser evaluado en el hospital receptor.

- Objetivo: mantener la temperatura central (rectal) con la T^a con la que sale del hospital emisor. Nunca por debajo de 34 °C ni por encima de 36.5 °C.

Ante la duda de que se trate de un RN con EHI moderada-grave, se debe seguir el supuesto 1.

Medidas y acciones durante el traslado:

1. Tomar la **temperatura rectal cada 15 minutos**. Si hay posibilidad, monitorizar la temperatura central continua.
2. Utilizar **medidas físicas pasivas** para alcanzar el objetivo: incubadora apagada, no arropar, condiciones ambientales de la ambulancia adecuadas, aire acondicionado / calefacción, etc.
3. El principal peligro durante el transporte es de **sobreenfriamiento** ($T^a < 33^\circ\text{C}$): arropar, encender la incubadora, etc. Si ocurriera lo contrario (sobrecalentamiento), utilizar bolsas de gel frías, aplicándolas sin contacto directo con la piel del RN (a través de sábana/toalla), monitorizando la T^a para evitar el efecto rebote

✦ **RESPIRATORIO.** Realizar **gasometría** y consensuar con el hospital de origen antes del traslado los parámetros del respirador más adecuados para mantener una $p\text{CO}_2$ 40-45 mmHg y la mínima FiO_2 para saturación O_2 entre 92-94%.

✦ **HEMODINÁMICO.** Mantener **tensión arterial** media por encima de 40 mmHg. La **frecuencia cardíaca** del RN asfíctico, sobre todo en hipotermia, suele estar entre 90-110 lpm de forma normal. Si hay necesidad de expansiones de **líquidos** y/o fármacos **inotropos** consultar con el hospital receptor para consensuar el tratamiento más adecuado, dado que las expansiones, cómo norma general, deben tratar de evitarse.

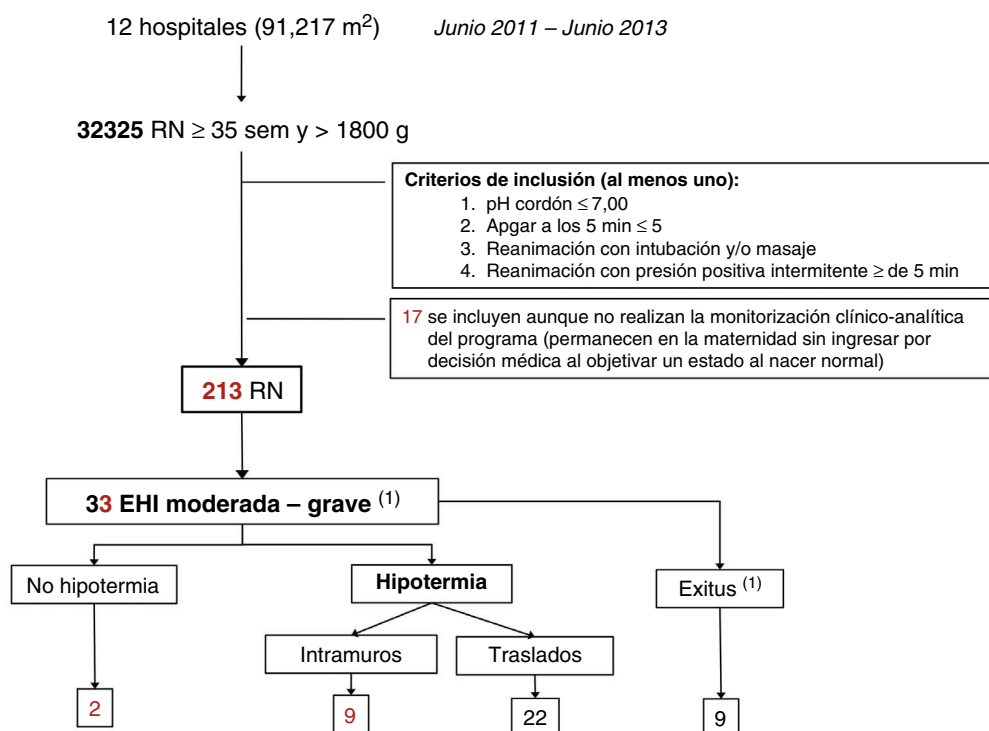
✦ **GLUCEMIA.** Hacer **glucemia capilar** antes del traslado y si es posible también durante el mismo. Si $\text{glu} < 50$ mg/dl, administrar bolo de glucosado al 10%, 2 ml/kilo/dosis diluido al medio en 5 minutos. Durante el traslado, mantener los aportes totales de líquidos en 50-60 ml/k/24 horas con suero glucosado al 10% (modificar la concentración según las glucemias).

✦ **SEDOANALGESIA.** Si todavía no se ha iniciado el enfriamiento y hay dudas razonables de que se trate de una EHI moderada-grave, se deben evitar los fármacos que interfieren en la valoración clínica de la encefalopatía (sedantes, relajantes, anticonvulsivantes). Sin embargo, si hay posibilidades de que se trate de una EHI moderada-grave, es fundamental evitar el estrés (llanto, discomfórt...), más aún si se ha iniciado la hipotermia, con fentanest 1mcg/k/dosis (perfundir muy lentamente en 5-10 min). Se puede utilizar también morfina 0.1 mg/kilo/dosis en bolos intravenosos

PARA CUALQUIER DUDA DURANTE EL TRASLADO CONTACTAR CON EL HOSPITAL DE _____:

TELÉFONOS DIRECTOS: 9 _____ **CENTRALITA:** _____

Figura 4 Vigilancia y acciones durante el transporte al centro receptor.



⁽¹⁾ Se excluye el RN con enfermedad neuromuscular en el que se retiró el tratamiento con hipotermia a las 24 horas de vida

Figura 5 Recién nacidos incluidos en el programa ARAHIP (junio del 2011-junio del 2013).

perinatal. Eso supone una incidencia total de 6,6 por mil (IC del 95%, 5,7-7,5), que excluidos los 3 hospitalares sin pH rutinario, aumentaría ligeramente a 7,4 por 1.000 nacidos vivos (183/24.689; IC del 95%, 6,3-8,6). De los 213 RN con criterios, 64 presentaron EHI en las primeras 6 h de vida (2

por 1.000 nacidos vivos, IC del 95%, 1,5-2,5): 31 leve, 23 moderada y 10 grave. La incidencia de EHI moderada-grave fue de uno por 1.000 (IC del 95%, 0,7-1,4).

De los 33 RN con EHI moderada-grave, 31 fueron tratados con hipotermia (94%), no así en 2 por los siguientes motivos: en uno la graduación de la EHI no se realizó a tiempo y otro no se trasladó por inestabilidad secundaria a hipertensión pulmonar grave. Nueve (9/31, 29%) no se trasladaron porque nacieron en uno de los 2 centros con hipotermia. De los 22 que sí lo hicieron, 17 (77,3%) llegaron al hospital receptor antes de las 6 h de vida, con una mediana de 5 h (IQR 1 hora). En todos los RN, se inició hipotermia pasiva en su hospital de origen, siendo la media de la temperatura a la llegada de los niños trasladados al centro receptor de $33,1 \pm 1,2$ °C (rango 29-34,9 °C). En los 5 RN que llegaron después de las 6 h al centro receptor, se mantuvo el tratamiento porque la hipotermia fue iniciada en su hospital de origen antes de las 6 h.

Diez niños (10/33, 30,3%) fallecieron durante el programa, 7/10 principalmente en relación con la gravedad de la EHI, y en los 3 restantes, uno tuvo, además de la EHI, una rotura visceral debida a un parto traumático, otro una cardiopatía congénita compleja y el último falleció debido a una enfermedad neuromuscular.

Discusión

La encefalopatía neonatal por agresión hipóxico-isquémica perinatal causa elevada morbimortalidad neonatal en el RN \geq 35 semanas de gestación, y los que sobreviven al periodo neonatal tienen un alto riesgo de consecuencias graves y

Tabla 1 Características generales de los 213 recién nacidos incluidos en el programa

Característica	Valor (N=213)
Edad gestacional, media \pm DE (semanas)	39,1 \pm 1,7
Peso al nacimiento, media \pm DE (g)	3133 \pm 537
Varón, n (%)	114/211 (54)
Evento centinela, n (%)	22/210 (10)
Parto eutócico, n (%)	69/212 (33)
Parto instrumental, n (%)	68/212 (32)
Cesárea, n (%)	72/212 (34)
Apgar a los 5 min $<$ 5, n (%)	40/210 (19)
Apgar a los 10 min $<$ 5, n (%)	16/134 (12)
Líquido amniótico meconial, n (%)	75/202 (37)
Reanimación profunda, n (%) ^a	73/210 (35)
pH de cordón arterial \leq 7, n (%)	111/156 (71)
EHI moderada o grave en las primeras 6 h de vida, n (%)	33/213 (15)
Tratamiento con hipotermia n (%)	31/33 (94)
Tratamiento con hipotermia extramuros, n (%)	22/31 (71)

^a Reanimación profunda: presión positiva intermitente, intubación, fármacos y/o masaje cardiaco.

permanentes de por vida. El enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza ha demostrado ser una intervención terapéutica eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes⁸. La máxima eficacia terapéutica se obtiene cuanto antes se inicie la hipotermia tras el nacimiento y siempre dentro de las primeras 6 h de vida.

Diversas condiciones dificultan la posibilidad de una asistencia adecuada en estas primeras horas y el inicio del tratamiento con hipotermia terapéutica en este estrecho marco temporal. Entre estas destacan: a) la mayoría de los neonatos que desarrollan EHI nacen en hospitales sin unidades de cuidados intensivos neonatales o sin programas establecidos de hipotermia; b) la identificación de la gravedad de la EHI en estas primeras horas de vida no es fácil y exige experiencia y entrenamiento clínico; c) es preciso vigilar ciertas condiciones comórbidas que pueden agravar la lesión cerebral durante estas primeras horas, y d) en caso de necesidad de transporte a un centro con programa de hipotermia, este debe ser realizado de forma urgente y bajo un estricto control.

Es por ello que se ha reclamado la necesidad de establecer una rápida y bien ordenada actuación dentro de unas pocas horas de oro^{4,5,9}. Para conseguir esto, es necesario desarrollar programas que involucren la actuación conjunta entre las unidades de neonatología de nivel I-II y los centros coordinadores de emergencias médicas (equipos de transporte) con las unidades de nivel III, que ofrecen una asistencia integral, incluyendo hipotermia, al RN con EHI¹⁰⁻¹⁴. Esta actuación conjunta de diferentes niveles asistenciales junto con los servicios de transporte se ha denominado «código hipotermia»^{4,9,15}.

El programa ARAHIP fue diseñado específicamente para asegurar este «código hipotermia» y, mediante el mismo, ordenar y sistematizar de una forma homogénea la atención del RN con agresión hipóxico-isquémica perinatal. El programa busca, sobre todo, ofrecer y asegurar la atención que necesitan estos RN, y reducir los retrasos en iniciar el tratamiento con hipotermia. Una de sus fortalezas es que involucra un amplia área sanitaria (91.000 m² aproximadamente) y a 12 hospitales, con unidades de neonatología de diverso nivel asistencial.

Aunque existen recomendaciones y programas específicamente en el tratamiento con hipotermia^{5,16-19}, no resulta fácil encontrar protocolos o vías clínicas que ordenen todo el proceso asistencial del RN en riesgo de presentar EHI antes del inicio de la hipotermia terapéutica^{10,20}. Si en la práctica clínica el tratamiento con hipotermia exige rigor para optimizar su éxito fuera de ensayos clínicos²¹, este rigor también es necesario en la vigilancia previa y en la selección adecuada de los candidatos a recibir dicho tratamiento^{10,22}. En nuestro país, se han desarrollado protocolos de ámbito hospitalario para la atención del RN durante el tratamiento en hipotermia^{23,24}, pero hasta dónde nosotros sabemos, programas similares al ARAHIP, solo existe el programa Hipocat en Cataluña. No obstante, el programa ARAHIP ofrece además una vía clínica específica para la atención, selección e identificación precoz del RN con agresión hipóxico-isquémica desde el nacimiento en una amplia área de población.

La incidencia de uno por 1.000 RN vivos detectada en el programa es prácticamente el doble que la reportada en 2

centros terciarios de nuestro entorno, uno en Madrid y otro en Barcelona^{24,25}. Nuestro programa ha utilizado la misma definición y graduación operativa de la EHI que dichos centros, pero nuestra incidencia es poblacional y no responde, por lo tanto, a centros únicos de nivel III, sino que tiene la virtud de incluir centros de diferentes niveles asistenciales y hospitales heterogéneos, como ilustra el hecho de que solo un centro dispone de neonatólogo las 24 h del día. Por otro lado, aunque solo en un caso no se identificó correctamente la gravedad de la encefalopatía dentro del periodo ventana, es muy posible que si no hubiera existido la vigilancia del programa, este número hubiera sido mayor. Este hecho alerta sobre la necesidad de establecer programas de vigilancia con formación del profesional que atiende el parto para reconocer la EHI y la posibilidad del tratamiento con hipotermia terapéutica^{9,10,22}. Si queremos ofrecer programas de alta calidad asistencial atendidos por equipos humanos expertos y con los recursos tecnológicos adecuados, es preciso concentrar los recursos y racionalizar el desarrollo de los programas de hipotermia, lo que obliga a la centralización de pacientes y programas en los centros terciarios de cada área geográfica⁴. El programa ARAHIP no ha recibido ningún soporte institucional específico y ha surgido exclusivamente de la colaboración y el acuerdo de los profesionales que atienden a estos niños.

Otro de los pilares del programa ha sido el control de los factores agravantes y de las complicaciones asociadas a la agresión hipóxico-isquémica durante las primeras 6 h tras el parto²⁶⁻²⁹. Aunque el programa no contempla el manejo del neonato durante el periodo de hipotermia terapéutica, este es muy similar en los 2 centros que ofrecen esta terapia.

Una de las limitaciones del programa ARAHIP es la no disponibilidad de un transporte especializado, si bien el propio programa ha permitido limitar las consecuencias de este déficit. Uno de los principales obstáculos para el éxito terapéutico es la llegada al hospital receptor sin hipotermia y fuera del periodo ventana¹⁶. Los RN del programa ARAHIP llegaron al centro receptor con una mediana de 5 h y el 91% con una temperatura de alrededor 34 °C, lo que traduce en cierta medida el éxito del programa. Sin embargo, aunque la mediana de la temperatura a la llegada al hospital receptor fue de 33,1 °C, en el 50% esta fue inferior a 33 °C. Aunque el sobreenfriamiento fue discreto, este puede ocurrir con la hipotermia pasiva durante el transporte³⁰, y nuestros datos son acordes con lo referido en regiones de extensión similar en otros países^{11,31}. Muchas de estas regiones cuentan con transporte especializado, además de equipos de enfriamiento servocontrolado para el transporte, sistema preferible para mantener la temperatura estable³². En nuestro país, comunidades como Madrid o Cataluña disponen de equipos entrenados y con protocolos de manejo del RN con EHI durante el transporte. El programa ARAHIP, a través de la vigilancia sistemática de todo RN con riesgo de EHI y la aplicación de recomendaciones protocolizadas para el traslado, ha permitido una alta tasa de tratamiento con hipotermia en el periodo ventana, iniciándose en el hospital emisor y manteniéndose durante el traslado^{17,18}. La excelente comunicación entre los centros emisores y receptores, con apoyo a los equipos de transporte, ha sido clave para estos resultados. También es posible que haya desempeñado un papel importante el hecho de que el RN es trasladado en ocasiones por un neonatólogo procedente del hospital emisor.

En resumen, el programa ARAHIP ha permitido ofrecer atención integral al RN con posible agresión hipóxico-isquémica perinatal en las primeras horas de vida a través de un vía clínica que incluye protocolos específicos con el fin de identificar precozmente a aquellos con EHI, controlar los factores agravantes de la lesión cerebral, el traslado urgente a centro con programa de hipotermia terapéutica y el inicio de la misma en el marco temporal de las primeras 6 h de vida. El incremento de la experiencia entre los profesionales que atienden a estos niños, con extensión a la mayor parte de centros sanitarios posible, no hace sino aumentar las garantías de ofrecer el mejor cuidado a estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Amaia Cilla, por sus aportaciones en la redacción del manuscrito.

A los residentes de pediatría y enfermeras de las unidades neonatales, por su implicación activa en la consecución del programa.

Anexo. El Grupo ARAHIP

- Hospital Universitario de Burgos: María Miranda, Carmen Bustamante, Susana Schuffelmann, Cristina de Frutos y Joaquín Suárez.
- Hospital Santa Bárbara de Soria: Ruth Romero y Ana Peña
- Hospital General de Segovia: Santiago Calleja.
- Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila: Felipe Rubio, Ana María Jiménez, Manuel Felipe Marrero, Antonio Javier Martín y Sara Rupérez.
- Hospital Universitario de León: Daniel Mata, María Fernández y Lara García.
- Hospital Universitario de Salamanca: Ana Belén Remesal y Rubén García.
- Hospital General de Zamora: Victor Manuel Marugán.
- Hospital El Bierzo de Ponferrada: Rosario Velasco.
- Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid: Sara Marín, Mar Montejo, Carla Escribano, Raquel Izquierdo, Elena Infante y María Samaniego.
- Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro: Ana Vereas.
- Hospital San Pedro de Logroño: María Beatriz Fernández y María Yolanda Ruiz.

Bibliografía

1. MacLennan A, for the International Cerebral Palsy Task Force. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: International consensus statement. *BMJ*. 1999;319:1054-9.
2. García-Alix A. Estado fetal no tranquilizador, asfixia perinatal y encefalopatía neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:1-4.
3. Paneth N, Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia An epidemiologist overview. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;147:960-6.
4. García-Alix A. Hipotermia cerebral moderada sostenida en la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Un nuevo reto asistencial en neonatología. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:281-3.
5. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F, Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:341-20, e1-20.
6. Comité de estándares y junta directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:56-64.
7. García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994;93:234-40.
8. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:558-66.
9. García-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un código hipotermia. *Evid Pediatr*. 2010;6:27-30.
10. Olsen SL, Dejonge M, Kline A, Liptsen E, Song D, Anderson B, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2013;131:591-603.
11. Khurshid F, Lee KS, McNamara PJ, Whyte H, Mak W. Lessons learned during implementation of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in a regional transport program in Ontario. *Pediatr Child Health*. 2011;16:153-6.
12. Barks JDE. Technical aspects of starting a neonatal cooling program. *Clin Perinatol*. 2008;35:765-75.
13. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation*. 2008;78:7-12.
14. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi DV, Bose CL, Clark RH, et al. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: An executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *J Pediatr*. 2011;159:851-8.
15. González de Dios J. Código hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica: ¿cuándo activarlo en España? *Blog Pediatría basada en pruebas*. [consultado: 15 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.pediatribasadaenpruebas.com/2009/10/codigo-hipotermia-en-el-recien-nacido.html>
16. Delnard N, Cneude F, Hamelin S, Emeriaud G, Berne-Audéoud F, Andrini P, et al. Assessment of a hypothermia protocol implementation for hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns. *Arch Pediatr*. 2010;17:1425-32.
17. Zanelli SA, Naylor M, Dobbins N, Quigg M, Goodkin HP, Matsumoto JA, et al. Implementation of a "Hypothermia for HIE" program: 2-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2008;28:171-5.
18. Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli A. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2010;30:324-9.
19. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Development*. 2010;86:345-50.
20. Sussman CB, Weiss MD. While Waiting: Early recognition and initial management of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Adv Neonatal Care*. 2013;13:415-23.

21. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: How cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:260–4.
22. Lptook AR. Initiating therapeutic hypothermia during transport for encephalopathy: Current state and future direction. *J Perinatol.* 2013;33:169–70.
23. García-Alix A, Alarcón A. Hipotermia terapéutica en el recién nacido a término o casi término con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr Contin.* 2013;11:210–5.
24. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, Agut T, et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:88–97.
25. García-Alix A, Martínez-Biarge M, Díez J, Gaya F, Quero J. Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica en la primera década del siglo XXI. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:319–26.
26. Lptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: Risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics.* 2008;122:491–9.
27. Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr.* 2012;161:88–93.
28. Nadeem M, Murray D, Boylan G, Dempsey EM, Ryan CA. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2010;27:361–5.
29. Pappas A, Shankaran S, Lptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011;158:752–8.
30. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: A risk of excessive cooling. *Acta Paediatr.* 2009;98:942–6.
31. Akula VP, Gould JB, Davis AS, Hackel A, Oehlert J, Van Meurs KP. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: Data from the California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC) and California Perinatal Transport System (CPeTS) for 2010. *J Perinatol.* 2013;33:194–7.
32. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics.* 2013;132:841–6.