

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA EN EL PERIODO PERINATAL, EVALUACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Neonatal Period, Evaluation with Magnetic Resonance

Sara Mesa Vélez¹

Juliana Mesa García¹

Luisa Catalina Sánchez Marín¹

Jorge Mario Vélez Arango²

Camila Arango White³

Danny Styvens Cardona Pineda⁴



Palabras clave (DeCS)

Isquemia encefálica
Lesiones encefálicas
Leucomalacia
periventricular

Key words (MeSH)

Brain ischemia
Brain injuries
Leucomalacia,
periventricular

Resumen

La hipoxia perinatal es una condición médica que tiene una incidencia de dos a cuatro casos por cada mil nacidos vivos. Las principales causas están relacionadas con condiciones que se dan en el anteparto. La evaluación por resonancia magnética (RM) es un método fundamental para determinar el tipo y extensión del compromiso. Se realizó una revisión de la literatura radiológica disponible y posteriormente una evaluación retrospectiva de los pacientes de nuestra institución con el fin de ilustrar, con ejemplos de la práctica diaria, las diferentes presentaciones de dicha entidad, según la edad del paciente al momento de la lesión y el grado de la misma. Se confirmó la utilidad de la RM para caracterizar las diferentes lesiones secundarias a la hipoxia en el periodo perinatal.

Summary

Hypoxic ischemic encephalopathy has an incidence between two and four in a thousand newborns. The main causes are related to prenatal factors. Evaluation by MRI has a fundamental role to determine the type and degree of injury. In the following study we reviewed the most concise available radiologic literature and then we made a retrospective evaluation of different cases in our institution to illustrate with examples of our daily practice the different presentations of this entity according to the age of the patient, the timing of the injury and its severity. The value of MRI to characterize the different presentation of these lesions in the perinatal period was confirmed.

1. Introducción

La hipoxia perinatal es una condición que ocurre cuando se priva del aporte de glucosa y oxígeno a los diferentes tejidos del organismo, lo que causa una

falla energética, desencadena una cascada de eventos bioquímicos que llevan a disfunción y muerte celular. La intensidad de la lesión inicial determinará el modo de muerte celular, con daños graves que derivan de la necrosis y lesiones moderadas resultado de la apoptosis (1,2).

¹Radióloga. Departamento de Neurorradiología del Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM). Medellín, Colombia.

²Radiólogo. Director médico y científico del Departamento de Neurorradiología del Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM). Medellín, Colombia.

³Residente de Radiología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴MSc Epidemiología. Investigador de proyectos del Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM). Medellín, Colombia.

Estos eventos pueden suceder *in utero* o durante el nacimiento, lo que también se conoce como asfixia intraparto. Hasta el 23 % de las muertes en el periodo neonatal están relacionadas directamente con lesión hipóxico-isquémica (3).

En este artículo se hará una descripción de los hallazgos por resonancia magnética (RM) más significativos, en pacientes recién nacidos a término o nacidos pretérmino, y el grado y duración de la lesión hipóxica —sostenida y leve a moderada, o de corta duración y profunda—. Se ilustrará con ejemplos de estudios realizados en el Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM) (4).

2. Epidemiología

El estudio de *Lancet Neonatal Survival* en el 2005, que incluyó datos de 147 países, mostró que la mayoría de muertes en neonatos se da en países con ingresos bajos-medios (cerca del 99 % del total de muertes). Sin embargo, los esfuerzos de investigación se han realizado en países de altos ingresos. Hasta el 23 % de las muertes en el periodo neonatal están asociadas a lesiones cerebrales relacionadas directamente con daño hipóxico-isquémico (3).

La incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) ha disminuido durante los últimos años. Estudios realizados hasta el 2005 informaron valores entre dos y cuatro casos por cada 1000 nacidos vivos (5), mientras que estudios más recientes estimaron una incidencia de 1,5 casos por cada 1000 nacidos vivos; sin embargo, hay diferencias entre países de altos y bajos ingresos: en los países con ingresos altos se observa una mayor supervivencia. Los tratamientos como la hipotermia controlada (6), han mostrado ser más efectivos en la reducción de la mortalidad en países de ingresos altos (7), comparado con aquellos que tienen ingresos bajos-medios. Un menor acceso a tecnologías y una calidad más baja del sistema de salud, podrían ser algunos de los causantes de este fenómeno (8).

Las principales causas de hipoxia tienen que ver con las condiciones anteparto que varían considerablemente en las diferentes poblaciones, pues están directamente relacionadas con factores sociodemográficos, incluyendo el estrato socio-económico (9) y las patologías de base de la madre. También se incluyen factores como el embarazo gemelar, sangrado anteparto, factores placentarios, tratamientos de infertilidad, hipertensión arterial (10) y la infección periparto, que incluye ruptura prolongada de membrana e hiperpirexia materna al momento del parto; mientras que solo un 10 % de los casos se deben a factores posnatales, como sepsis o el síndrome de dificultad respiratoria (10-12).

3. Fisiopatología y tratamiento

Los signos clínicos son evidentes durante los días posteriores a la lesión; sin embargo, existen signos inmediatos que brindan información confiable, como las anomalías de la frecuencia cardíaca intraparto, la depresión neonatal por una escala de APGAR bajo, la necesidad de reanimación cardiopulmonar, la acidemia, un electroencefalograma alterado y anomalías al examen neurológico inicial (11,13).

Si el daño fue grave, el paciente sufrirá depresión del estado de conciencia, bradicardia y apneas; si existe una lesión cortical, manifestará hipotonía. Si el paciente sobrevive a la lesión hipóxica grave, las secuelas podrán ser cuadriparesia, coreoatetosis, diplejia espástica,

y cuadriplejia. Si la lesión fue leve, el paciente puede sufrir solo un ligero retraso en el neurodesarrollo (5,11).

Los pacientes nacidos antes de término tienen estructuras menos mielinizadas que los nacidos a término, y a mayor mielina mayores requerimientos metabólicos; este aspecto es importante dado que existen periodos específicos de la gestación en los que se mielinizan estructuras clave que se afectan por la lesión hipóxica: los tálamos y los globos pálidos entre las semanas 24 y 25 de gestación, los núcleos caudados y los putámenes, entre las semanas 35 y 36 (14).

La fisiología de la lesión hipóxico-isquémica es compleja y aún está en estudio. El pobre aporte de oxígeno aumenta la concentración de dióxido de carbono (15,16), lo que genera acidosis y disminución de la presión sanguínea, así como pérdida de la autorregulación vascular normal, y da como resultado la disminución en la perfusión cerebral en los pacientes nacidos a término.

En los pacientes nacidos pretérmino, los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo cerebral son inmaduros por lo que ellos sufren una falla en la autorregulación y un flujo llamado flujo pasivo de presión (17).

La duración de la hipoperfusión es un factor crítico, pues episodios cortos de hipotensión (menores a 8-10 minutos) no tienen mayores efectos secundarios. Por otro lado, la hipoxia puede alterar la permeabilidad capilar, y la reperfusión de estos capilares puede romper los vasos sanguíneos, lo cual genera hemorragia intracraneal o intraventricular en los pacientes pretérmino. Además, al dañarse la membrana celular se liberan neurotransmisores excitatorios, principalmente el glutamato. Por esto, los lugares con mayor concentración de glutamato y con mayor demanda energética, como las estructuras de sustancia gris, son más susceptibles a la hipoxia. Algunas células con muerte programada pueden tomar más tiempo en morir, por lo que la lesión persistirá a pesar de haberse revertido el estado de hipoxia (5,11,18-20).

El cerebro de los neonatos es resistente a la hipoxia y puede utilizar otros sustratos, como cuerpos cetónicos, lo que minimiza o previene el daño cerebral, siempre que se cuente con flujo cerebral normal, por lo que la lesión hipóxica en los neonatos se relaciona más con la hipoperfusión que con la hipoxia.

En las secuencias de espectroscopia se puede observar un pico de lactato que refleja el fallo energético y la disminución de ATP. Estos hallazgos se comienzan a normalizar a las 6 a 18 horas de la lesión y regresan a valores anormales a las 24 horas, debido a un fallo energético secundario, resultado del daño de estructuras moleculares intracelulares, que tiene como consecuencia un deterioro del metabolismo celular.

El tratamiento para la hipoxia perinatal es de soporte, incluye la hipotermia controlada (6,21), ya que la EHI lleva a un alto estrés oxidativo proapoptótico que se traduce en daño neuronal permanente. En la última década se ha implementado la hipotermia para modular la respuesta inflamatoria, aumentar los antioxidantes y disminuir la apoptosis y la autofagia.

Se busca alcanzar una temperatura corporal total menor a 33,5 °C o una temperatura selectiva de la cabeza de 34,5 °C dentro de las primeras 6 horas de vida, durante tres días, para así reducir el daño cerebral y mejorar el pronóstico de los recién nacidos a término y pacientes pretérmino tardío nacidos a la semana 35 o mayores (15,21,22).

Dicho tratamiento tiene mejor evidencia en pacientes con EHI moderada o grave, definida por la presencia de letargia, estupor, coma, tono anormal o convulsiones, la evidencia de EHI periparto, con puntuación de

APGAR menor o igual a 5 a los 10 minutos, la necesidad de ventilación mecánica luego de 10 minutos y la acidosis metabólica en gases arteriales o del cordón a los 60 minutos del nacimiento. Esta evidencia se ha descrito en múltiples estudios y revisiones sistemáticas, como concluyen Jacobs y colaboradores, quienes realizaron una revisión sistemática de 11 estudios, con $n = 1505$ recién nacidos (7).

Recientes estudios han demostrado que el tratamiento con hipotermia sistémica ha reducido la tasa combinada de muerte o discapacidad a los 2 años en un 15 %, lo que es estadísticamente significativo y de importancia clínica (23,24).

Otras estrategias en estudio incluyen la eritropoyetina como molécula antiinflamatoria y antioxidante que expresa genes antiapoptóticos, la neuroserpina, la melatonina, la N-acetil serotonina, el sulfato de magnesio y el óxido nítrico.

Estudios han demostrado que la hipotermia tiene una repercusión sobre los valores de difusión, y se ha encontrado que el curso de la reducción de los valores medios de difusión se retrasa, con una recuperación más lenta a valores normales, comparada con los pacientes normotérmicos. La pseudonormalización en pacientes normotérmicos es a los 6-8 días versus 11-12 días para los pacientes tratados con hipotermia (25).

En esta revisión se clasifican los pacientes de acuerdo con la gravedad de la lesión y la edad gestacional, centrados en los hallazgos por resonancia magnética (RM).

4. Lesiones hipóxico-isquémicas en los recién nacidos a término

4.1 Recién nacido a término con lesión grave

Predomina un patrón de afección central. Las principales estructuras afectadas son putamen, tálamo, hipocampo, tallo dorsal y núcleos geniculados laterales. Si la lesión es prolongada se afecta la corteza restante. El principal diagnóstico diferencial son las enfermedades mitocondriales (14,26). Los métodos diagnósticos de elección son la RM y el ultrasonido, este último con baja sensibilidad (27).

En RM las secuencias de difusión son sensibles durante las primeras 24 horas con un pico de sensibilidad a los 2 a 3 días luego de la lesión (11-14). Por otro lado, las secuencias con información T1 y T2 pueden ser normales en este periodo inicial. Los hallazgos en las secuencias de difusión serán restricción a la difusión en los ganglios basales, putamen posterior, tálamo ventrolateral, corteza prerrolándica y tractos córticoespinales (5,28).

Dos días después de la lesión se encontrarán hallazgos en secuencias con información T1 con alta señal y en secuencias con información T2 con baja señal. Posteriormente, se encontrará alta señal en secuencias con información T2 (10,27).

Las secuencias de difusión tendrán una pseudonormalización al final de la primera semana, en la que las secuencias con información T1 y T2 serán de mayor utilidad (5,10,28) (figura 1).

4.2 Recién nacido a término con lesión moderada prolongada

Las estructuras afectadas serán la corteza y la sustancia blanca en los territorios limítrofes. Esto se explica porque el sistema hace un

corto circuito hacia las estructuras vitales, como el tallo, los tálamos, núcleos basales, hipocampos y cerebelo, a expensas de la corteza y la sustancia blanca (28-30). Al examen físico los pacientes presentarán debilidad, espasticidad y convulsiones (30).

Los hallazgos por RM serán inicialmente evidentes en las secuencias de difusión en las que se observará restricción en la corteza y algunas veces en la sustancia blanca en territorios limítrofes (13,18,28,31).

A las 48 horas de la lesión, los hallazgos serán evidentes en secuencias con información T2, con edema de corteza y pérdida de diferenciación córtico-subcortical. Los estudios de seguimiento mostrarán pérdida de volumen: adelgazamiento de la corteza y de la sustancia blanca (18,28,31) (figura 2).

5. Lesiones hipóxico-isquémicas en los nacidos antes de término

El 5 % de los pacientes nacidos antes de la semana 32 y hasta el 19 % de los nacidos antes de la semana 28 sufren parálisis cerebral. Esto, debido a que son expuestos a mayor cantidad de eventos asociados a hipoperfusión, como ducto arterioso persistente, sepsis, dificultad respiratoria y pobre autorregulación. El diagnóstico es difícil, puesto que los signos se pueden confundir con inmadurez del neurodesarrollo. Adicionalmente, estos pacientes tienen pobre autorregulación (32).

5.1 Lesión hipóxica profunda, por un episodio grave de corta duración en nacidos antes del término

Las lesiones se encuentran principalmente en la sustancia gris profunda (núcleos de la base y tálamos) y en el tallo. Las regiones afectadas son similares a lo descrito en los nacidos a término, pero con un compromiso más grave de los tálamos, sobre todo, si los pacientes son prematuros extremos (14,29).

En la RM se puede observar inicialmente cavitación y luego pérdida de volumen, rara vez asociada a gliosis en estas regiones; la corteza perirrolándica tiende a estar menos afectada. Estas lesiones también pueden asociarse a hemorragias de la matriz germinal. Las ayudas diagnósticas de elección son la ecografía y la RM (10,14,19).

La ecografía transfontanelar muestra hiperecogenicidad en las estructuras afectadas; la RM es el método más sensible y específico en estos casos. En las secuencias de difusión, en las primeras 24 horas se podrá observar restricción, aunque los hallazgos son más evidentes a los 3-5 días. Luego, se dará una prolongación del T2 en los tálamos y núcleos basales a las 48 horas de la lesión; a los tres días es evidente el acortamiento del T1 (alta señal en secuencias con información T1) y posteriormente el acortamiento del T2 a los siete días (5,10,28) (figura 3).

5.2 Lesiones por hipoxia leve a moderada en los niños nacidos antes de término

La hipoxia perinatal leve a moderada en los niños nacidos antes de término se divide en dos tipos de lesiones que pueden ocurrir de manera aislada o conjunta.

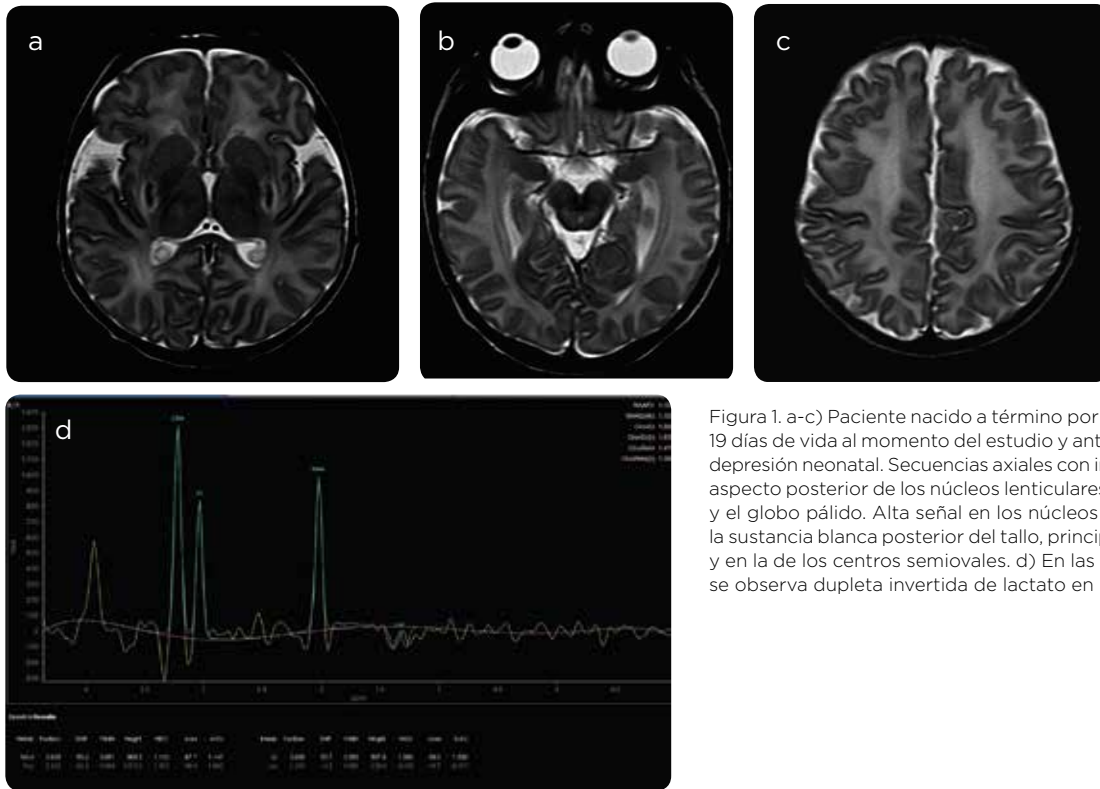
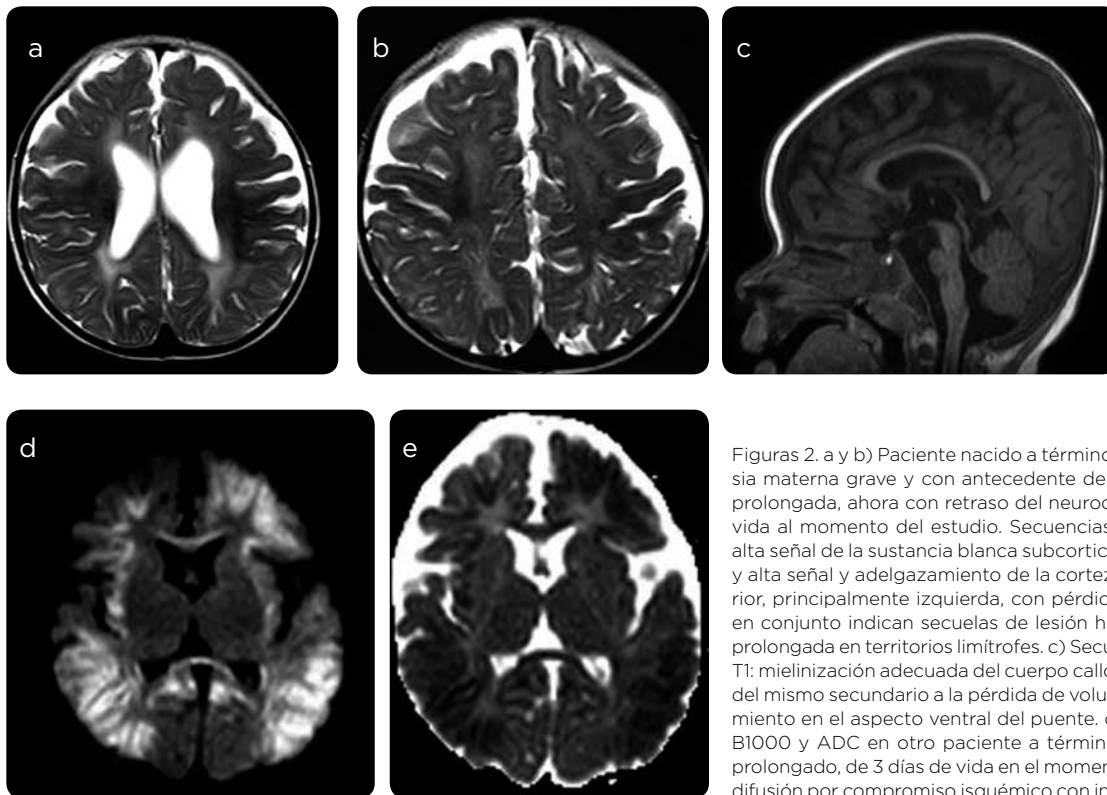


Figura 1. a-c) Paciente nacido a término por parto vértice espontáneo, con 19 días de vida al momento del estudio y antecedente de hipoxia grave por depresión neonatal. Secuencias axiales con información T2: baja señal en el aspecto posterior de los núcleos lenticulares que compromete el putamen y el globo pálido. Alta señal en los núcleos ventrolaterales del tálamo, en la sustancia blanca posterior del tallo, principalmente en la periacueductal, y en la de los centros semiovais. d) En las secuencias de espectroscopia se observa dupleta invertida de lactato en relación con hipoxia grave.



Figuras 2. a y b) Paciente nacido a término por cesárea, por preeclampsia materna grave y con antecedente de hipoxia neonatal moderada-prolongada, ahora con retraso del neurodesarrollo, con diez meses de vida al momento del estudio. Secuencias con información T2 axiales: alta señal de la sustancia blanca subcortical y de los centros semiovais y alta señal y adelgazamiento de la corteza poscentral y parietal superior, principalmente izquierda, con pérdida de volumen. Los hallazgos en conjunto indican secuelas de lesión hipóxico-isquémica moderada prolongada en territorios limitrofes. c) Secuencia sagital con información T1: mielinización adecuada del cuerpo calloso, pero con adelgazamiento del mismo secundario a la pérdida de volumen mencionada y adelgazamiento en el aspecto ventral del puente. d y e) Secuencias de difusión B1000 y ADC en otro paciente a término, con antecedente de parto prolongado, de 3 días de vida en el momento del estudio: restricción a la difusión por compromiso isquémico con infartos en territorios limitrofes.

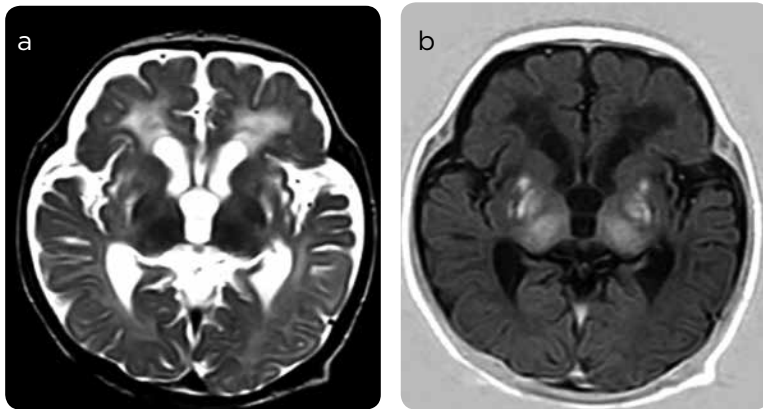


Figura 3. a) Paciente nacido pretérmino tardío de 35 semanas por parto vértice espontáneo, con un mes de vida al momento del estudio y antecedente de hipoxia grave por episodio de corta duración de depresión neonatal que requirió reanimación cardiopulmonar. Secuencia con información T2 axial: disminución en el volumen y aumento en la intensidad de señal de ambos tálamos, globos pálidos y putámenes. También hay pérdida de volumen y dilatación compensatoria del sistema ventricular. b) Secuencia IR con información T1 axial: las regiones afectadas son de alta señal

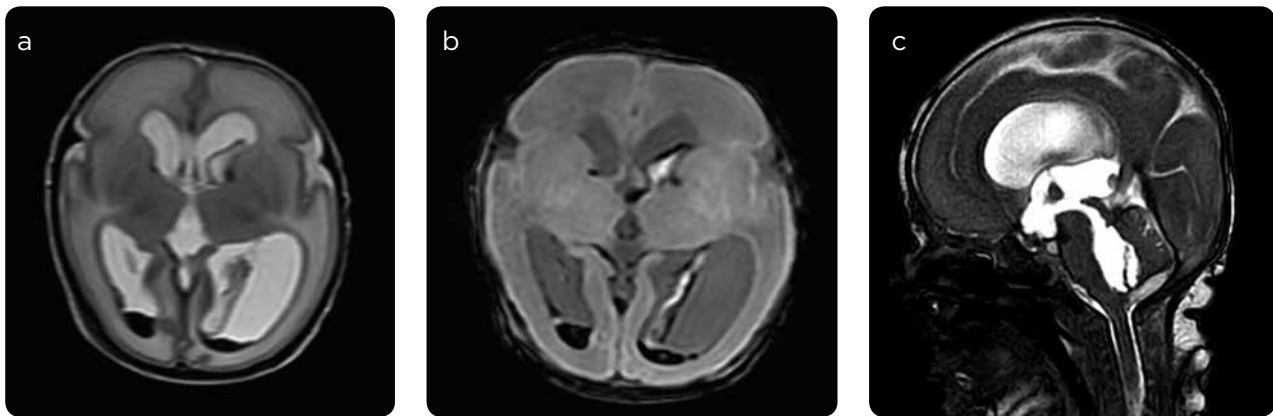


Figura 4. a-c) Paciente de 21 días al momento del estudio, con antecedente de prematuridad extrema por nacimiento pretérmino de 27 semanas. Madre con antecedente de diabetes e HTA y mal control metabólico. Secuencia axial con información T2, secuencia axial eco de gradiente y sagital BFFE: hemorragia de la matriz germinal grado III con baja señal dentro de los ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo y dilatación secundaria del sistema ventricular incluyendo el cuarto ventrículo, como se observa en c. Adicionalmente, en la región infratentorial, existe una zona de matriz germinal por lo que podemos encontrar en hasta un 25 % de los casos hemorragias cerebelosas (36).

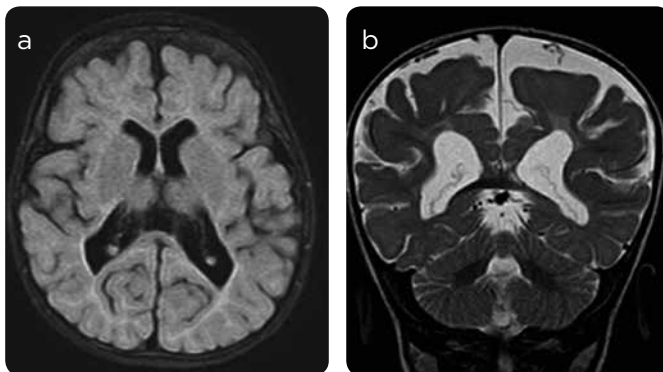


Figura 5. a y b) Paciente con diez meses de vida al momento del estudio, nacido pretérmino con 32 semanas, por aborto inducido por su madre, sufrimiento fetal y depresión neonatal, requiere presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus iniciales en inglés de *continuous positive airway pressure*). Ahora con retraso del neurodesarrollo y secuelas de leucomalacia periventricular. Secuencias FLAIR axial y con información T2 coronal: alta señal de la sustancia blanca periventricular que contacta la superficie ependimaria y pérdida de volumen secundaria peritrigonal por secuelas de leucomalacia periventricular. Adicionalmente hay pérdida de volumen generalizado con mayor prominencia de surcos cerebrales de acuerdo con la edad.

5.2.1 Hemorragia de la matriz germinal (HMG) e intraventricular (HIV)

Su incidencia es inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional, alcanzando valores de hasta de un 25 % en pacientes con un peso menor a 2 kg (33,34).

La mayoría de las HIV son asociadas a HMG. Las células que dan origen a las neuronas y la glía están ubicadas en las paredes ventriculares, y son mucho más activas durante el primer y segundo semestre. Posteriormente involucionan, casi por completo a la semana 34 de gestación (5,34).

La última región en involucionar es la hendidura caudotalámica; se cree actualmente que esto se debe a una mayor vasculatura en esta región. Los capilares son de mayor tamaño y con un epitelio simple, sin capas de colágeno o muscular. Adicionalmente, tienen mayor cantidad de mitocondrias, es decir, altos requerimientos energéticos. La hipoxia lesiona estos capilares y luego, con la reperfusión, aparece la hemorragia (5,33,35).

Las HMG se dividen en 4 tipos. A mayor grado, mayor mortalidad (tabla 1) (figura 4).

Tabla 1. Clasificación de las hemorragias de la matriz germinal

Grado	Hallazgos
I	Subependimaria, caudotalámica
II	Extensión a ventrículos sin dilatación secundaria de los mismos
III	Extensión a ventrículos y con dilatación secundaria de los mismos
IV	Hemorragia en el parénquima

5.2.2 Leucomalacia periventricular

También llamada lesión de la sustancia blanca de la prematuridad; su prevalencia es inversamente proporcional a la edad del paciente. Anteriormente existía una teoría de una circulación durante la vida fetal de la periferia hacia los ventrículos (ventrículopetal) y posteriormente al nacimiento, una inversión de esta circulación, para ser predominantemente desde la superficie ependimaria hacia la periferia (ventrículofuga), lo que explicaría el mayor compromiso por la hipoxia de la corteza en los adultos (35,37,38).

Actualmente, se ha demostrado que las células preoligodendrocitos, precursoras de los oligodendrocitos, son más susceptibles al daño oxidativo, al igual que las neuronas de la subplaca. Estas células se ubican principalmente adyacentes a los triángulos y al foramen de Monro. Por la localización de los tractos respectivos, las secuelas son déficit visual y motor con diplejía espástica, con mayor compromiso de miembros inferiores (39-41).

En la evolución de estas lesiones inicialmente se observan focos de alta señal en secuencias con información T1 (acortamiento del T1) y a los 3-4 días se hace evidente la prolongación del T2; luego, hay un periodo de leve acortamiento del T2 a los 6-7 días por astrogliosis y mineralización focal, por lo que la señal es no es tan baja como en las lesiones hemorrágicas.

En el estadio crónico se observa pérdida de volumen de la sustancia blanca periventricular y de los centros semioviales asociada a irregularidad del contorno ventricular que contacta la superficie ependimaria, principalmente en la región peritrigonal. Se asocia a adelgazamiento por pérdida de volumen del cuerpo calloso, principalmente con compromiso del esplenio y cuerpo (26,42-44) (figura 5).

6. Conclusiones

Las lesiones hipóxico-isquémicas en el periodo perinatal dependen de varios factores, entre los más importantes están la duración de la lesión, la edad gestacional y los factores de riesgo anteparto, periparto y posparto inmediato.

El papel de la RM es fundamental para confirmar el diagnóstico y para el seguimiento por imagen, por ser el método más sensible y específico tanto para identificar los hallazgos iniciales como las secuelas de la lesión hipóxico-isquémica. El radiólogo debe estar familiarizado con los diferentes patrones de lesión. Dichos patrones están influenciados directamente por la maduración del parénquima cerebral.

Referencias

1. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;117(3 Pt 2):S28-33.
2. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:609813.
3. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891-900.
4. Valk J, Vermeulen RJ, van der Knaap MS. Post-hypoxic-ischemic encephalopathy of neonates. En: Van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. Berlin, Alemania: Springer; 2005. pp. 718-48.
5. Barkovich AJ. Brain and spine injuries in infancy and childhood. En: Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp. 240-366.
6. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574-84.
7. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD003311.
8. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58834.
9. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329-38.
10. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: Imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*. 2008;28(2):417-39.
11. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1985-95.
12. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):146-50.
13. Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant: current concepts. *Early Hum Dev*. 2004;80(2):125-41.
14. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in the premature infant: imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(9):1837-46.
15. Arteaga O, Álvarez A, Revuelta M, Santaolalla F, Urtasun A, Hilario E. Role of antioxidants in neonatal hypoxic-ischemic brain injury: New therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):E265.
16. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal hypoxia ischaemia: Mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:78.
17. Bassani MA, Siqueira JP, Netto AA, Martins ST. Cerebral blood flow assessment of preterm infants during respiratory therapy with the expiratory flow increase technique. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(2):178-83.
18. Barkovich AJ. MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR*. 1992;13(3):959-72.
19. Grant PE, Yu D. Acute injury to the immature brain with hypoxia with or without hypoperfusion. *Radiol Clin North Am*. 2006;44(1):63-77.
20. Biagas K. Hypoxic-ischemic brain injury: advancements in understanding of mechanisms and potential avenues for therapy. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11(3):223-8.
21. Huppi PS. Advances in postnatal neuroimaging: relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol*. 2002;29(4):827-56.
22. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD003311.
23. Campbell H, Eddama O, Azzopardi D, Edwards AD, Strohm B, Rivero-Arias O. Hypothermia for perinatal asphyxia: trial-based quality of life at 6-7 years. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):654-9.
24. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(8):692-700.
25. Bednarek N, Mathur A, Inder T, Wilkinson J, Neil J, Shimony J. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology*. 2012;78(18):1420-7.
26. Felderhoff-Mueser U, Rutherford MA, Squier WV, Cox P, Maalouf EF, Counsel SJ, et al. Relationship between MR imaging and histopathologic findings of the brain in extremely sick preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(7):1349-57.
27. Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(10):1816-20.
28. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(3):427-38.
29. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Multimodality imaging findings. *Radiographics*. 2006;26(Suppl 1):S159-72.
30. Ghei SK, Zan E, Nathan JE, Choudhri A, Tekes A, Huisman TA, et al. MR Imaging of hypoxic-ischemic injury in term neonates: Pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2014;34(4):1047-61.
31. Forbes KP, Pipe JG, Bird R. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: detection with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(8):1490-6.
32. O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):135-45.
33. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant: current concepts. Part I. *Ann Neurol* 1989;25(1):3-11.

34. Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J, Wallenstein S, Katsikiotis V, Hegyi T, et al. Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Epidemiol.* 1993;137(11):1167-76.
35. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res.* 2004;56(1):117-24.
36. Merrill JD, Piecuch RE, Fell SC, Barkovich AJ, Goldstein RB. A new pattern of cerebellar hemorrhages in preterm infants. *Pediatrics.* 1998;102(6):E62.
37. Flodmark O, Roland EH, Hill A, Whitfield MF. Periventricular leukomalacia: radiologic diagnosis. *Radiology.* 1987;162(1 Pt 1):119-24.
38. Nelson MD Jr, González-Gómez I, Gilles FH. Dyke award. The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12(2):215-22.
39. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol.* 2004;30(4):227-35.
40. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci.* 2001;21(4):1302-12.
41. Back SA, Han BH, Luo NL, Chricton CA, Xanthoudakis S, Tam J, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci.* 2002;22(2):455-63.
42. Flodmark O, Lupton B, Li D, Stimac GK, Roland EH, Hill A, et al. MR imaging of periventricular leukomalacia in childhood. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152(3):583-90.
43. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):805-9.
44. Sie LT, van der Knapp MS, van Wezel-Meijler G, Taets van Amerongen AH, Lafeber HN, Valk J. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(5):852-61.

Correspondencia

Sara Mesa Vélez
Carrera 81 # 30A-99
Medellín, Colombia
sara.mesa@iatm.com.co

Recibido para evaluación: 11 de noviembre de 2017

Aceptado para publicación: 10 de octubre de 2018