

Coma hipóxico-isquémico en niños. Factores relacionados con su pronóstico

M.A. Frías Pérez, J.L. Pérez Navero, I. Ibarra de la Rosa, M. Lorente Acosta, M.J. Velasco Jabalquinto, E. Ulloa Santamaría

Resumen. *Fundamento:* Análisis de la etiología, evolución y valor pronóstico de determinadas variables clínicas y exploraciones complementarias de niños ingresados en una UCIP con coma de etiología hipóxico-isquémica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo (1991-1996) de niños ingresados en la UCI Pediátrica de un Hospital Terciario, con diagnóstico de coma hipóxico-isquémico. Incluye un total de 24 niños, analizándose datos clínicos al ingreso y resultado de exploraciones complementarias (EEG y técnicas de neuroimagen), comparando los hallazgos en función de la evolución y del mecanismo fisiopatológico subyacente.

Resultados y conclusiones: Se hallaron como datos exclusivos en pacientes fallecidos la midriasis arreactiva, la existencia de trastornos neurohipofisarios y el EEG isoelectrico. Aparecieron con más frecuencia en grupos con peor evolución (exitus y supervivientes con secuelas) una puntuación de coma en la escala de Glasgow de 3-4, hallazgos positivos en técnicas de neuroimagen y aparición de crisis convulsivas, aunque sin diferencias significativas. Se encontró significación en la existencia de problemas asociados, más frecuentes en los grupos con mala evolución. Las diferencias entre los diversos grupos fisiopatológicos no fueron significativas. La mortalidad global en la serie estudiada fue del 41,6%, con un 29,2% de supervivientes con secuelas neurológicas y un 29,2% de supervivientes sanos. En conclusión, el coma hipóxico-isquémico conlleva una importante mortalidad y morbilidad; el pronóstico de cada paciente se apoya en la suma de datos clínicos y en exploraciones complementarias, no existiendo ningún dato aislado que permita establecer con certeza el resultado final.

An Esp Pediatr 1997;47:601-605.

Palabras clave: Coma. Hipoxia. Isquemia. Niños.

HYPOXIC-ISCHEMIC COMA IN CHILDREN. FACTORS RELATED TO THE PROGNOSIS.

Abstract. *Objective:* The purpose of this study was to analyze the etiology, evolution and predictive value of clinical variables and complementary explorations in children admitted to a PICU with hypoxic-ischemic coma.

Patients and methods: A retrospective review (1991-1996) of 24 children with hypoxic-ischemic coma admitted to the pediatric ICU of a reference hospital was performed. Clinical data on admission and results of complementary explorations (EEG and neuroimaging techniques)

were collected and the findings compared according to the evolution and underlying pathophysiological mechanism.

Results: Non-reactive and dilated pupils, existence of neurohypophyseal disorders and isoelectric EEGs were exclusively found in dead patients. A score of 3-4 on the Glasgow Coma Score was obtained more frequently in groups with the worse evolution (exitus and surviving with sequelae), as well as positive findings with neuroimaging techniques and the appearance of seizures, though without meaningful differences. More significant was the existence of associated problems, which was more frequent in groups with a negative evolution. The differences among the pathophysiological groups were not meaningful. Global mortality in the series studied was 41.6%, with 29.2% of the survivors having neurological sequelae and 29.2% being healthy.

Conclusions: Hypoxic-ischemic coma in children has a high mortality and morbidity. The prognosis for each patient is based on the clinical facts and complementary explorations. No isolated data allows the establishment of the final outcome with certainty.

Key words: Coma. Hypoxia. Ischemia. Children.

Introducción

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un término acuñado para describir las alteraciones producidas por la privación del aporte crítico de oxígeno al cerebro. Según el mecanismo de producción se distinguen: *hipoxia-isquémica* por disminución del flujo sanguíneo cerebral, *hipoxia-hipóxica* por reducción de la presión parcial de oxígeno en sangre, *hipoxia-anémica* si está provocada por la disminución en el transportador de oxígeno (hemoglobina), e *hipoxia-histotóxica o anóxica* cuando la alteración se produce a nivel celular (bloqueo de la cadena respiratoria) o por inhalación de un gas exento de oxígeno⁽¹⁻³⁾. Si por la privación de oxígeno se afecta el nivel de conciencia, se emplea el término de coma hipóxico-isquémico (CHI).

Actualmente se utilizan diversas variables clínicas y exámenes complementarios para emitir un pronóstico sobre el resultado de estos pacientes, pero existen numerosas dudas sobre el valor de los mismos. Los modelos de experimentación animal⁽⁴⁻⁷⁾ son difíciles de extrapolar a las diferentes entidades clínicas que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos; además, el daño cerebral en la clínica es el resultado de más de un mecanismo fisiopatológico. Por último, las series registradas de niños son escasas y centradas en un mismo tipo de insulto hipóxico, como es el casi-ahogamiento⁽⁸⁻¹⁰⁾, o bien, incluyen globalmente comas no traumáticos sin diferenciar los debidos a causa hipóxica⁽¹¹⁾.

Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina. Córdoba.

Correspondencia: Juan Luis Pérez Navero. Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario Reina Sofía. Avenida Menéndez Pidal s/n. 14004 - Córdoba.

Recibido: Noviembre 1996

Aceptado: Septiembre 1997

Tabla I Etiología y pronóstico del coma hipóxico-isquémico

	SVSS	SVCS	EXITUS
I.- Comas hipóxico-isquémicos (n:5)	-	2	3
- Cardiopatías congénitas	-	1	2
- Parada cardiorrespiratoria	-	1	1
II.- Comas hipóxico-hipóxicos (n:15)	5	5	5
- Casi ahogamiento	4	-	1
- Insuficiencia respiratoria	1	3	1
- SMSL	-	-	1
- Crisis hipoxémicas	-	2	2
III.- Comas hipóxico-anóxicos (n:4)	2	-	2
- Intoxicación CO/humo	1	-	2
- Intoxicación cianhídrica	1	-	-

SVSS: supervivientes sin secuelas.
 SVCS: supervivientes con secuelas.
 SMSL: Síndrome de muerte súbita del lactante

Material y métodos

Pacientes. La población estudiada comprende niños admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de un Hospital Terciario, con diagnóstico primario de CHI, o bien CHI como complicación evolutiva de otra patología de base que motivara su ingreso previo. Los criterios de inclusión en el estudio fueron el haber sufrido un episodio significativo de hipoxia-isquemia, seguido de un trastorno de conciencia.

Método. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados en CIP durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1991 y junio de 1996, seleccionando aquéllos que cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes se agruparon para su análisis en tres categorías de acuerdo a su evolución final: supervivientes sin secuelas (SVSS), supervivientes con secuelas (SVCS) y exitus. Las secuelas comprendían síndromes neurológicos (piramidales, extrapiramidales, trastornos neurosensoriales, retraso mental o epilepsia), que impedían alcanzar una completa actividad independiente. Igualmente se establecieron 3 subgrupos en función del mecanismo fisiopatológico subyacente: comas hipóxico-isquémicos, comas hipóxico-hipóxicos y comas hipóxico-anóxicos o histotóxicos.

Se recogieron la edad, el sexo, las causas del daño hipóxico y el resultado evolutivo final (supervivientes, secuelas y exitus); también se anotaron datos relativos a la exploración neurológica al ingreso [estado y respuesta pupilar a la luz, puntuación en la escala de Glasgow (GCS)], descartando los datos de pacientes sedados, hipotensos, hipotérmicos o en período postictal. Se registró el resultado de exploraciones complementarias realizadas dentro de los primeros veinte días desde el ingreso, que incluyeron técnicas de neuroimagen y trazado EEG (registro puntual, no continuo), así como la existencia de problemas asociados durante su evolución: alteraciones hidro-

Tabla II Hallazgos en técnicas de neuroimagen

	TC		RM		ECOGRAFÍA	
	normal	patol.	normal	patol.	normal	patol.
SVSS (n:7)	5	1	-	-	1	-
SVCS (n:7)	-	3	-	1	-	1
EXITUS (n:10)	-	6	-	2	-	4

SVSS: supervivientes sin secuelas. SVCS: supervivientes con secuelas.

salinas derivadas de trastornos hipofisarios y aparición de convulsiones (directamente relacionadas con el daño cerebral del insulto hipóxico-isquémico), datos derivados del daño hipóxico en órganos distintos del SNC y complicaciones añadidas durante su ingreso. En cuanto a las técnicas de neuroimagen, se emplearon ecografía transfontanelar, TC y RM según la edad, el tiempo de evolución de cada paciente y la disponibilidad técnica de las mismas. En 7 pacientes no se realizó ninguna. La TC fue la más empleada. Se realizaron 3 RM.

Independientemente del tratamiento específico del problema de base, se aplicó el protocolo de UCIP para tratamiento del daño cerebral (medidas anti edema cerebral, apoyo inotrópico, monitorización de presión intracraneal), con mayor o menor intervencionismo terapéutico en función de la puntuación en la GCS y de la evolución neurológica. En los pacientes con datos clínicos de muerte cerebral se emplearon como pruebas de confirmación, además del EEG, los potenciales evocados de tronco cerebral (PETC) y la gammagrafía cerebral con Tecnecio-99m hexametil-propilena oxima (HM-PAO).

Los datos fueron procesados en un PC-compatible, mediante el paquete estadístico R-sigma. Se empleó el test de asociación de caracteres cualitativos (χ^2) con la corrección de Yates cuando el diseño de la tabla experimental lo permitió y la prueba exacta de Fisher para las comparaciones de 2x2. Para la comparación de la edad entre los diferentes grupos se utilizó el análisis de la varianza de una vía. En todos los casos, el nivel de significación admitido fue el de $p < 0,05$.

Resultados. El estudio incluyó 24 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 11 varones y 13 mujeres. La edad osciló entre un mes y 10 años, con una media de $2,15 \pm 0,5$ años (media \pm SEM), sin diferencias significativas entre los distintos grupos etiológicos o pronósticos.

En función del mecanismo fisiopatológico de base, los pacientes se distribuyeron en comas hipóxico-isquémicos o de causa circulatoria (5 casos), comas hipóxico-hipóxicos o de origen respiratorio (15 casos) y comas hipóxico-anóxicos o histotóxicos (4 casos). No se registró ningún coma hipóxico-anémico.

La distribución por etiologías se recoge en la tabla I, junto con el pronóstico final de cada grupo. Dentro de los **comas hipóxico-isquémicos** destacaron los secundarios a cardiopatías

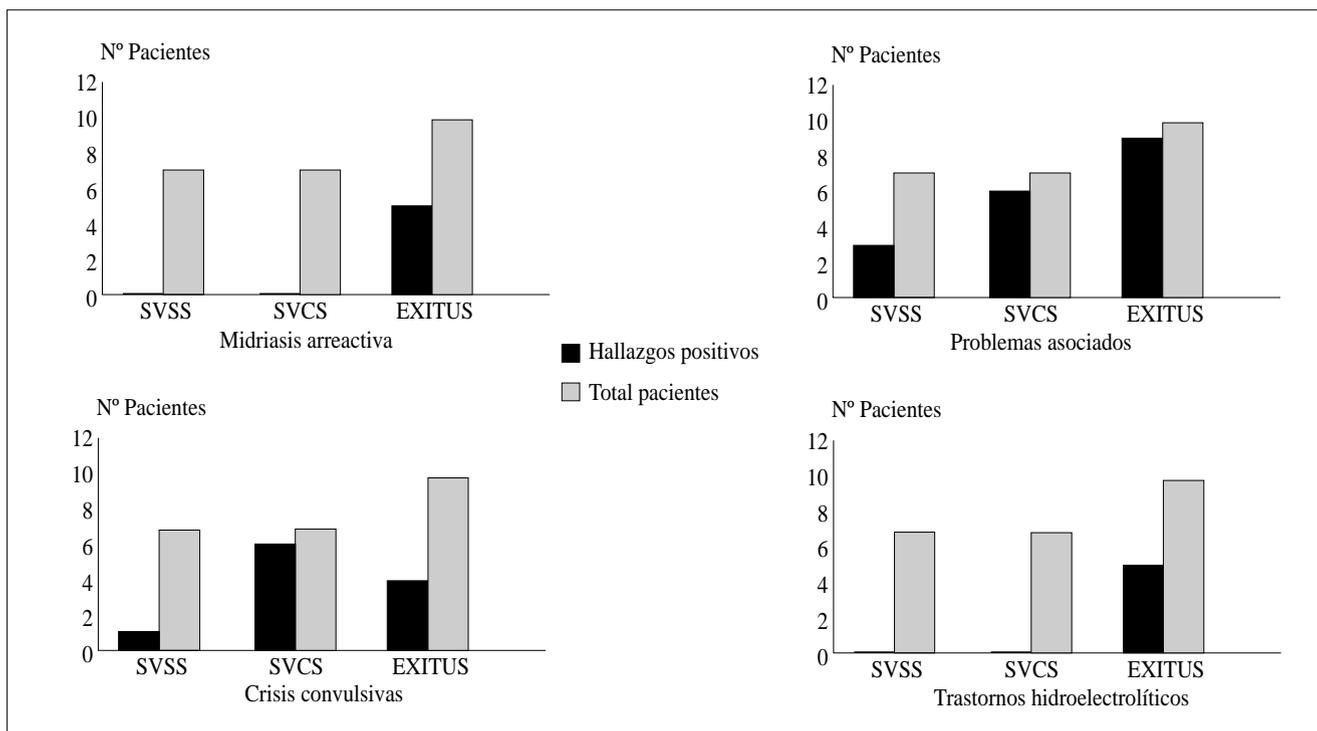


Figura 1. Factores con interés pronóstico en el coma hipóxico-isquémico (SVSS: supervivientes sin secuelas. SVCS: supervivientes con secuelas).

congénitas. Los dos casos secundarios a parada cardiorrespiratoria (PCR) fueron extrahospitalarios, uno de ellos por traumatismo torácico y otro debido a una intoxicación grave por insecticidas organoclorados. Ambos llegaron al Servicio de Urgencias en PCR y tras ser reanimados ingresaron en CIP. En los **comas hipóxico-hipóxicos** los más frecuentes fueron debidos a casi-ahogamiento e insuficiencia respiratoria. Todos los casos de casi-ahogamiento ocurrieron en época estival, con temperaturas similares del agua de inmersión. Las causas de insuficiencia respiratoria fueron variadas: central (pausas de apnea), obstrucción alta (epiglotitis, hipertrofia amigdalares importante) y baja (broncospasmo, aspiración del contenido gástrico); además, se incluyeron en este grupo los casos debidos a crisis de hipoxia en pacientes con cardiopatías cianógenas. El único caso de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) sobrevivió una semana tras el episodio. En los **comas hipóxico-anóxicos** la causa más frecuente fue la intoxicación por CO/humo.

El resultado tras el período de coma mostró un balance global de 10 exitus (41,6%), 7 SVCS (29,2%) y 7 SVSS (29,2) (Tabla I). El pronóstico en función del grupo etiológico no mostró diferencias significativas, aunque los niños cardiopatas con crisis hipoxémicas presentaron una morbimortalidad particularmente elevada (2 SVCS y 2 fallecidos).

La mediana de la puntuación en la escala de Glasgow en los grupos de SVCS y exitus fue de 3, mientras que en el grupo de SVSS fue de 6 (p: NS). En conjunto, la puntuación siempre resultó menor de 7 en los de peor evolución (exitus y SVCS). Midriasis arreactiva al ingreso sólo se registró en 5 pacientes,

todos ellos incluidos en el grupo de exitus (p: NS) (fig.1).

La incidencia de problemas asociados (fig.1) fue del 42,8% en los SVSS, 90% en los pacientes que fallecieron y 85,7% en el grupo de SVCS, con diferencias significativas entre SVSS y el resto de los niños (p < 0,05). Los problemas más comunes fueron: hipertensión arterial (en 20,8% de los pacientes), neumonía (16,6%), insuficiencia cardíaca (16,6%), sepsis (12,5%) y edema agudo de pulmón (8,3%). Se registraron además neumotórax, neumoperitoneo, SDRA, insuficiencia renal, derrame pericárdico (postresucitación), hemorragia pulmonar, taquicardia sinusal, hiperglucemia, pausas de apnea, estenosis subglótica, endocarditis y broncomalacia.

Aparecieron crisis convulsivas (Fig.1) en un 45,8% del total de pacientes, con mayor incidencia en los de peor pronóstico (sólo en un superviviente sin secuelas), con una distribución cercana a la significación estadística (p=0,06). Las alteraciones hidroelectrolíticas derivadas de trastornos neurohipofisarios (Fig.1), sólo se registraron en el grupo de pacientes que fallecieron, 4 con diabetes insípida y uno con SIADH, pero tampoco se obtuvo significación.

Los hallazgos positivos en las técnicas de neuroimagen (signos de edema, zonas de isquemia-infarto y atrofia cortical) fueron más frecuentes en los pacientes de los grupos de peor pronóstico (Tabla II), con valores de "p" casi significativos (p=0,06). Sólo un SVSS presentó hallazgos positivos en la TC que tan sólo consistieron en edema cerebral leve. Ningún paciente de los grupos de SVCS y exitus en los que se le realizó, presentó exploración de neuroimagen normal. Las imágenes di-

fusas sugerentes de zonas de isquemia-infarto fueron más frecuentes en pacientes del grupo de exitus y las de atrofia cerebral en SVCS.

El trazado electroencefalográfico se realizó en 14 pacientes. Las alteraciones variaron desde trazado asimétrico a muy enlentecido o plano. Sólo se registraron trazados isoeletricos en 4 pacientes, todos ellos del grupo de fallecidos. La asimetría hemisférica fue el único hallazgo positivo de los pacientes sin secuelas, aunque también se registró en un SVCS.

Se realizaron PETC en 5 pacientes: 4 del grupo de exitus, en los que fueron negativos (no respuesta) y un paciente superviviente con secuelas, en el que no estaban alterados. La angiogramografía cerebral se realizó en 4 pacientes con sospecha clínica de muerte cerebral, demostrando en todos ausencia de flujo cerebral. En dos pacientes supervivientes con secuelas se realizó gammagrafía cerebral tomográfica (SPECT), que mostró alteraciones en la distribución del flujo cerebral.

Las medidas antiedema cerebral y de reducción de la presión intracraneal, como empleo de manitol, restricción de líquidos, hiperventilación y coma barbitúrico, así como la monitorización de la PIC se usaron en los pacientes más graves. Se implantó sensor epidural en 4 enfermos, uno del grupo de supervivientes con secuelas y 3 del grupo de exitus. Sólo en uno de éstos se evidenciaron valores de PIC tan elevados como para comprometer la presión de perfusión cerebral. En 10 pacientes se instauró coma barbitúrico, 4 de ellos fallecieron y 3 quedaron con secuelas.

Discusión

El pronóstico del CHI sigue siendo difícil de establecer, aunque el número de datos disponibles para ello, cada vez sea mayor. Los resultados extraídos de la experimentación animal^(5,6,12,13) y de series publicadas en adultos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ no son totalmente extrapolables a los niños, pues existen diferencias en cuanto a la adaptación al daño hipóxico, sobre todo cuando se trata de cerebros en pleno desarrollo^(7,18).

La distinción entre hipoxia-isquémica e hipoxia-hipóxica resulta un tanto artificiosa, ya que a menudo se solapan ambos mecanismos en la génesis del daño cerebral, por la imbricación de las funciones circulatoria y respiratoria. Las cardiopatías congénitas pueden generar este tipo de patología por diversos mecanismos: en la *cirugía extracorpórea*, el cerebro, aunque protegido por la hipotermia, sufre períodos de isquemia con daños proporcionales a la duración de la misma⁽¹⁹⁾. En series de niños cardiopatas operados la incidencia de CHI es muy baja⁽²⁰⁾; el *cateterismo diagnóstico y/o terapéutico* puede ser fuente de embolismos y, por último, las *crisis de hipoxia* en cardiopatías cianógenas pueden dar lugar a CHI, por un mecanismo predominantemente hipóxico.

Los resultados del CHI tras PCR en niños son peores que en adultos cuando son referidos a paradas extrahospitalarias^(1,21). Los dos casos recogidos en nuestra serie, ambos con mal resultado, se produjeron fuera del hospital.

Las causas extrahospitalarias más frecuentes de CHI en niños son el síndrome de casi-ahogamiento y el SMSL⁽²⁾. En nues-

tra serie destacan, además del síndrome de casi-ahogamiento, cuatro pacientes intoxicados (tres por CO-humo y uno por cianuro potásico).

Dentro de los comas no traumáticos en adultos, los de etiología hipóxico-isquémica son los de peor pronóstico evolutivo, con hasta un 79% de pacientes que siguen en coma o han fallecido a las 2 semanas del inicio del cuadro⁽¹⁴⁾. Los trabajos de Seshia y cols.^(11,22) coinciden en señalar que el coma hipóxico-isquémico es también el de peor pronóstico en la infancia, resultados concordantes con nuestra serie.

El examen clínico es fundamental para orientar el pronóstico. En general, puntuaciones inferiores a 6 en la GCS se asocian con peores resultados (muerte o secuelas severas), mientras que una puntuación de 6 a 8 se acompaña de un mejor pronóstico^(8,10,14,23). Aunque las puntuaciones en la GCS de nuestros pacientes se corresponden con estas afirmaciones, hay bastantes excepciones a esta regla, por lo que no debe utilizarse como único predictor. El examen clínico al tercer día del ingreso podría ser más útil para determinar la posibilidad de secuelas o coma permanente^(15,16).

Otro dato clínico, la midriasis y/o arreactividad pupilar, ha sido citado como factor de peor pronóstico, indicativo de afectación cerebral muy severa^(2,7,10,17). Aunque nuestra experiencia concuerda con ello, tampoco tiene un valor predictivo absoluto. Además, su determinación puede encontrarse alterada por el empleo de sedantes o relajantes. Los reflejos troncocefálicos pueden ser también datos clínicos con valor evolutivo^(14,16,24,25).

Los trastornos hidroelectrolíticos de origen central en nuestra serie sólo aparecieron en el grupo de pacientes fallecidos, por lo que podrían considerarse un factor de mal pronóstico. Las crisis convulsivas también parecen indicativas de peor resultado final, apareciendo, casi exclusivamente, en pacientes con mala evolución.

Los hallazgos positivos en las técnicas de neuroimagen, aunque más frecuentes en los grupos de peor pronóstico, no fueron excluyentes ni definitivos. Se ha referido en daños cerebrales no traumáticos en niños, que la pérdida de diferenciación entre sustancia blanca y gris cerebral se asocia a un peor pronóstico⁽²³⁾. En los pacientes fallecidos de nuestra serie las hipodensidades en sustancia blanca y gris cerebral fueron el hallazgo más frecuente, concordando con la apreciación anterior. Si el paciente sobrevive, la evolución radiológica es hacia una atrofia cerebral (hallazgo frecuente en pacientes SVCS). Dicha evolución se evidenció en algunos de nuestros enfermos sometidos a exploraciones seriadas.

La valoración del EEG como factor pronóstico en nuestra serie, coincide con lo publicado por algunos autores^(1,26-28): un trazado isoeletrico, sobre todo de forma repetida, indica mala evolución (los 4 que lo presentaron fallecieron), pero uno normal o alterado pero no plano, no la excluye. Sacco y cols.⁽¹⁴⁾ encuentran más fiables los datos del EEG continuo.

Dos pruebas se realizaron con el fin de confirmar la muerte cerebral, los PETC y la gammagrafía isotópica cerebral con imagen tomográfica (SPECT)^(23,26). Ambas exploraciones pueden ayudar además a elaborar un pronóstico⁽²⁹⁻³¹⁾.

Los valores de PIC se han relacionado con el resultado en comas traumáticos⁽²³⁾. En CHI, sólo se emplea en los casos más graves para controlar el resultado de las distintas medidas terapéuticas. En nuestra serie, sólo un paciente de los cuatro en los que se monitorizó la PIC, alcanzó valores elevados, y sin embargo todos sufrieron una mala evolución. Estos resultados avalan las tesis de autores como Lavelle y cols.⁽¹⁰⁾ y Tasker y cols.⁽³²⁾, en el sentido de que la hipertensión intracraneal no parece ser un factor importante en la fisiopatología del CHI, por lo que se emplea cada vez menos este tipo de monitorización invasiva.

Aunque el escaso número de la serie presentada no permite obtener conclusiones estadísticas más significativas, de los resultados se deduce que en el momento actual, ningún dato aislado es indicativo del pronóstico en niños con CHI, pero la suma de los hallazgos clínicos, analíticos, de técnicas de neuroimagen, EEG, PETC y gammagrafía, sí puede orientar sobre la toma de decisiones terapéuticas y facilitar un pronóstico evolutivo más acertado⁽³³⁾.

Bibliografía

- Kochanek PM, Uhl MW, Schoettle RJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrome in children. En: Fuhrman BP and Zimmerman JJ. Pediatric Critical Care. St. Louis: Mosby Year Book. Inc. 1992:637-657.
- Mink RB. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the child. En: Holbrook PR. Textbook on Pediatric Critical Care. Philadelphia: WB Saunders Company 1993:184-190.
- Haun SE, Kirsch JR, Dean JM. Theories of brain resuscitation. En: Rogers MC. Textbook of Pediatric Intensive Care. 3ª edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:699-733.
- Painter MJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy. En: Berg BO. Principles of child neurology. S. Francisco: Mc Graw-Hill companies, Inc. 1996:1437-1442.
- Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: Relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res* 1990; **27**:317-326.
- Vannucci RC. Experimental models of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *APMIS. Suppl* 1993; **40**:89-95.
- Tasker RC. Hipoxia and Acute Brain Insult. 25º Update in Intensive Care and Emergency Medicine, 1996; 187-192.
- Allman FD, Nelson WD, Pacentine GA, Mc Comb G. Outcome following cardiopulmonary resuscitation in severe pediatric near-drowning. *Am J Dis Child* 1986; **140**:571-575.
- Wintemute GJ. Childhood drowning and near-drowning in the United States. *Am J Dis Child* 1990; **144**:663-669.
- Lavelle JM, Shaw KN. Near-Drowning: is emergency department cardiopulmonary resuscitation or intensive care unit cerebral resuscitation indicated?. *Crit Care Med* 1993; **21**:368-373.
- Seshia SS, Johnston B, Kasian G. Non-traumatic coma in childhood: clinical variables in prediction of outcome. *Develop Med Child Neurol* 1983; **25**:493-501.
- Holowach-Thurston J, Hauhart RE, Jones EM. Anoxia in mice: reduced glucose in brain with normal or elevated glucose in plasma and increased survival after glucose treatment. *Pediatr Res* 1974; **8**:238.
- Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hypoglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982; **32**:1239.
- Sacco RL, VanGool R, Mohr JP, Hauser WA. Nontraumatic coma. Glasgow coma score and coma etiology as predictors of 2-week outcome. *Arch Neurol* 1990; **47**:1181-1184.
- Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet* 1994; **343**:1055-59.
- Hamel MB, Goldman L, Teno J, Lynn J, Davis RB, et al. Identification of comatose patients at high risk for death or severe disability. *JAMA* 1995; **273**, 23:1842-48.
- Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinsky RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic Coma. *JAMA* 1985; **253**, 10:1420-26.
- Hattori H, Wasterlain CG. Excitatory aminoacids in the developing brain: ontogeny, plasticity and excitotoxicity. *Pediatr Neurol* 1990; **6**:219.
- Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC. Cerebral oxygenation during pediatric cardiac surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Anesthesiology* 1995; **82**:74-82.
- Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1995; **72**:418-422.
- Ronco R, King W, Donley D, Tilden SJ. Outcome and cost at children's hospital following resuscitation for out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; **149**:210-214.
- Seshia SS, Seshia MMK, Sachdeva RK. Coma in childhood. *Develop Med Child Neurol* 1977; **19**:614-628.
- Bohn D. Tools for predicting outcome in the neurologically injured child. *Crit Care Med* 1993; **S21**:332-333.
- Levy DE, Bates D, Caronna JJ et al. Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 1981; **94**:293-301.
- Longstreth WT, Diehr P, Inui T. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1983; **308**:1378-1382.
- De Giorgio CM, Rabinowicz AL, Gott PS. Predictive value of P300 event-related potentials compared with EEG and somatosensory evoked potentials in non-traumatic coma. *Acta Neurol Scand* 1993; **87**:423-427.
- Doménech Martínez E, Castro Conde JR, Lorenzo CR, Méndez Pérez A, González-Azpeitia G. Valor pronóstico del electroencefalograma en la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Esp Pediatr* 1993; **38**:517-523.
- Martínez Bermejo A, López Martín V, Roche C, Pascual Castroviejo I. Contribución del electroencefalograma neonatal al pronóstico del síndrome hipóxico-isquémico. *An Esp Pediatr* 1990; **32**:7-10.
- Costansa JM. Exploraciones isotópicas del sistema nervioso central. *Medicine* 5ª ed. 1988; **25**:193-210.
- Fisher B, Peterson B, Hicks G. Use of brainstem auditory-evoked response testing to assess neurologic outcome following near drowning in children. *Crit Care Med* 1992; **20**:578-585.
- Chugani HT. Positron emission tomography scanning: applications in newborns. *Clin Perinatol* 1993; **20**:395-409.
- Tasker RC, Matthew DJ, Helms P, Dinwiddie R. Monitoring in non-traumatic coma. Part 1: invasive intracranial measurement. *Arch Dis Child* 1988; **63**:888-894.
- Pérez Navero JL, Lorente Acosta M, Ibarra de la Rosa I. Coma de etiología hipóxico-isquémica. En Coma en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. Casado Flores J. Ed. Díaz Santos. Madrid, 1997;175-165.