

**EVIDENCIA DE LA EFECTIVIDAD DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN
TÉRMINOS DE MORTALIDAD Y DISCAPACIDAD, COMO MEDIDA DE
NEUROPROTECCIÓN EN PACIENTES NEONATALES CON ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO – ISQUÉMICA**



TULIA FANNY SOTAQUIRÁ SISA

SAIRA YINETH VIANA MEJÍA

SARA ZULUAGA VÉLEZ

CORPORACIÓN UNIVERSITARIA IBEROAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN DE FISIOTERAPIA EN CUIDADO CRÍTICO

BOGOTÁ D.C.

MAYO 2016

**EVIDENCIA DE LA EFECTIVIDAD DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN
TÉRMINOS DE MORTALIDAD Y DISCAPACIDAD, COMO MEDIDA DE
NEUROPROTECCIÓN EN PACIENTES NEONATALES CON ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO – ISQUÉMICA**



TULIA FANNY SOTAQUIRÁ SISA

SAIRA YINETH VIANA MEJÍA

SARA ZULUAGA VÉLEZ

ASESORA:

YESENIA MORALES

CORPORACIÓN UNIVERSITARIA IBEROAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN DE FISIOTERAPIA EN CUIDADO CRÍTICO

BOGOTÁ D.C.

MAYO 2016

TABLA DE CONTENIDO

MARCO TEORICO

1. ESCALA ATTM	12
2. ASFIXIA PERINATAL Y ENCEFALOPATÍA HIPOXICO ISQUÉMICA	14
3. ENCEFALOPATÍA HIPOXICO ISQUÉMICA (EHI)	17
3.1 DIAGNÓSTICO DE LA EHI	20
3.2 PRONÓSTICO DE LA EHI	21
4. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA	23
4.1 MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO	29
4.2 EFECTOS MULTISISTÉMICOS Y COMPLICACIONES DE LA HIPOTERMIA	31
4.3 EFECTIVIDAD DE LA HIPOTERMIA	33
5. GUIA DE PROCEDIMIENTO CLINICO PARA LA APLICACIÓN DE HIPOTERMIA CEREBRAL SELECTIVA EN RECIEN NACIDOS CON ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA (EHI) SECUNDARIA A ASFIXIA PERINATAL	39
5.1 DEFINICIÓN	39
5.2 INDICACIONES/CONTRAINDICACIONES	39
5.3 PERSONAL, EQUIPOS E INSUMOS NECESARIOS	43
5.4 TÉCNICA	44
5.5 COMPLICACIONES	50
5.6 ALGORITMO DE MANEJO	52
CONCLUSIONES	53
REFERENCIAS	54

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Principales diferencias entre una revisión sistemática clásica y una revisión sistemática exploratoria	12
Tabla 2	Diseño del protocolo de una revisión sistemática exploratoria	13
Tabla 3	Niveles de calidad de la evidencia científica (AATM)	13
Tabla 4	Asfixia perinatal como causante de secuelas neurológicas relevantes	16
Tabla 5	Graduación de la gravedad de la encefalopatía hipoxico isquémica	18
Tabla 6	Efectividad de la hipotermia de acuerdo a la Escala AATM	36

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN:

El adecuado manejo y cuidado de los Recién Nacidos en las Unidades de Neonatología, requieren de una determinada experticia por parte de los profesionales especialistas en esta área, pues la complejidad de los pacientes, sus alteraciones y manejos, obligan a quienes trabajan allí, reconocer desde las bases teóricas, el sustento científico y el impacto de su quehacer diario. La atención de todo nacimiento obliga al equipo de salud a estar preparado para diagnosticar y tratar inicial y oportunamente cualquier complicación que se pueda presentar, todo esto con el fin de evitar resultados negativos en el binomio madre-hijo (Muñoz & Rojas)

El fisioterapeuta especialista en cuidado crítico como integrante del equipo de profesionales que intervienen en la atención de los neonatos, desde la observación y/o evaluación, hasta el tratamiento y manejo, deben desarrollar estrategias de intervención preventivas y asistenciales abordando de manera multisistémica al paciente, teniendo en cuenta su patología de momento la cual puede llevar a complicaciones y consecuencias irreversibles, de esta forma se busca la mejor calidad de vida para el paciente, reconociendo como se mencionó previamente el sustento teórico, los métodos, medios y/o medidas de atención, calidad de la atención prestada evaluando las mejores técnicas a utilizar para obtener el mejor beneficio, con sus repercusiones e impacto, logrando una adecuada relación costo-beneficio, que tanto preocupa al sistema sanitario y reconociendo las consecuencias a nivel de calidad de vida de las complicaciones en los recién nacidos; se busca abordar una de las más frecuentes y de mayor impacto como lo es la asfixia perinatal, con especial atención en el manejo y/o tratamiento a través de la hipotermia terapéutica como medida de neuroprotección.

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa importante de daño neurológico agudo en el recién nacido a término o casi término, y como se había mencionado, su incidencia en países de bajos recursos se considera que probablemente sea frecuente, 5 – 10 casos por cada 1000 recién nacidos (Ministerio de

Protección Social, 2013); mientras que en países desarrollados esta incidencia es baja, afectando aproximadamente entre 1-3 casos por cada 1000 recién nacidos vivos de edad gestacional \geq de 36 semanas (D. Blanco et al, 2011, p. 341), siendo moderada a severa en 0,1 a 1 de cada 1.000 nacidos vivos. Entre el 10 y 60% de estos bebés fallecen y, por lo menos, el 25% de los supervivientes presentan discapacidad y retraso en el neurodesarrollo, como parálisis cerebral, desórdenes convulsivos, trastornos auditivos y visuales, y retardo mental (Celis, 2011).

Durante el proceso hipóxico que genera daño grave después de la injuria hipóxico-isquémica, se han identificado dos etapas en las que ocurre muerte neuronal; una primera etapa en la que hay “muerte neuronal primaria” por agotamiento de las reservas energéticas, y una segunda etapa ocurrida después de un período latente de aproximadamente seis horas, en la que continúa el déficit energético y la depleción de ATP con disfunción de las membranas celulares, falla en las enzimas mitocondriales y pérdida del metabolismo oxidativo, que se denomina “muerte neuronal diferida”. Durante ese periodo de latencia entre la primera y segunda etapa, está la ventana terapéutica, durante la cual se puede intervenir para la neuroprotección a través de hipotermia.

La teoría en la que se apoya el uso de la hipotermia se basa en que, al enfriar el cerebro se logra la reducción de la tasa metabólica, prevención del edema cerebral, preservación de ATP, disminución del consumo de energía y de los niveles de aminoácidos excitotóxicos extracelulares, e inhibición de la apoptosis; con la finalidad de reducir las secuelas neurológicas y/o morbimortalidad (Celis, 2011). Es así que se han creado distintos tipos de abordaje para la realización del procedimiento, ya sean convencionales o alternativos.

En los últimos años se han publicado estudios en los que se evidencia la efectividad de la hipotermia como medida de neuroprotección en adultos (Arrich J., Holzer M., Herkner H., Mullner M., 2011, p 406) sin embargo la literatura disponible con alto nivel de evidencia para la población neonatal es restringida, es así como D. Blanco et. al

(2003) realizan una de las primeras guías para la aplicación clínica de la hipotermia en recién nacidos. Pero la novedad en la investigación, en la tecnología y empoderamiento del tema, requiere de desarrollo de investigaciones que den cuenta sobre la eficacia de este tipo de medidas, especialmente cuando queremos aumentar nuestra participación y sentar precedentes en la investigación e intervención, basados en la evidencia y en el avance tecnológico disponibles actualmente.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la evidencia de la efectividad de la hipotermia terapéutica en términos de mortalidad y discapacidad, como medida de neuroprotección en pacientes neonatales con encefalopatía hipóxico - isquémica?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la efectividad de la hipotermia como medida de neuroprotección en pacientes neonatales con encefalopatía hipóxico - isquémica

Objetivos Específicos:

- Describir las modalidades de hipotermia convencionales y alternativas existentes para la neuroprotección en pacientes neonatales.
- Evaluar el grado de evidencia científica de cada una de las modalidades descritas en el objetivo anterior.
- Identificar los efectos de la hipotermia selectiva a nivel multisistémico y posibles complicaciones.
- Reconocer la efectividad de la hipotermia sobre las secuelas neurológicas y/o efectos secundarios en pacientes neonatales.

METODOLOGÍA

Esta investigación corresponde a una revisión sistemática exploratoria, la cual se realizara bajo la metodología propuesta por Manchado. Para ello se revisarán bases datos como lo son: BVS, Cochrane, Pubmed, Ebsco, Science Direct y Scopus. Se definen como términos mesh: *new born* (neonato), *hypothermia* (hipotermia) y *hipoxia-ischemia, Brain* (encefalopatía hipóxica).

Las ecuaciones de búsqueda usadas se definen como:

- *new born AND hypothermia AND hipoxia-ischemia, Brain*
- *new born AND hypothermia*
- *hypothermia AND hipoxia-ischemia, Brain*
- *new born AND hipoxia-ischemia, Brain*

Se seleccionarán los artículos disponibles del 2005 hasta el 2015, con preferencia de la literatura en inglés para evitar sesgos de información por el desconocimiento de otras lenguas. La evaluación de la evidencia científica se realizará a partir de la escala AATM, la cual indaga por la fuerza de la evidencia, el tipo de diseño y condiciones de rigurosidad científica. (J. Primo, 2003)

Variables de análisis: Efectividad en términos de supervivencia y discapacidad.

CRONOGRAMA

	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Busqueda de información basada en la evidencia en base de datos confiables Tutoria con docente/tutor en el trabajo, presentación de avances							
Análisis de información encontrada en las bases de datos Redacción y análisis de información encontrada, entrega de avances							
Tutoria con docente/tutor de trabajo de grado, donde se realizan correcciones y direccionamiento del trabajo Corrección de errores							
Entrega y sustentación de trabajo de grado							

MARCO TEORICO

1. ESCALA AATM

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible –la evidencia– para aplicarla a la práctica clínica (J. Primo, 2003). Debido al gran avance que se ha producido en los últimos años en el ámbito de la investigación científica y la disponibilidad de la información a través de medios tecnológicos, la evidencia se ha sintetizando de forma objetiva y científica mediante revisiones sistemáticas con el fin de contestar a una hipótesis concreta. En el caso de estudios con resultados cuantitativos, estos podían combinarse para lograr un estimador más preciso utilizando técnicas de metanálisis. Pero esta metodología puede resultar insuficiente cuando se trata de evaluar intervenciones complejas (Shepperd S, et al. 2009), en estos casos, se puede realizar una revisión sistemática exploratoria que permite una mayor aproximación a lo que se ha hecho y de qué manera, permitiendo generar hipótesis e identificar aquellos aspectos que pueden ser estudiados con más detalle posteriormente.

Tabla 1

Principales diferencias entre una revisión sistemática clásica y una revisión sistemática exploratoria

Tipo de estudio	Revisión sistemática Clásica	Revisión sistemática exploratoria
Hipótesis	Contesta a una pregunta concreta	Describe el conocimiento existente
Objetivos	Una intervención	Más de una intervención
Estudios incluidos	Cualitativos y cuantitativos	Todo tipo de estudios
Resultados	Una medida de impacto	Diferentes medidas de impacto
Criterios Inclusión	Selección por calidad	Selección por relevancia

Tomado de: MANCHADO GARABITO, Rocío et al. Revisiones Sistemáticas Exploratorias. 2009

Tabla 2

Diseño del protocolo de una revisión sistemática exploratoria

Introducción	
Pregunta de estudio Objetivo	
Metodología	
Criterios de la inclusión	Periodo de estudio Idioma Otros: Población de estudio , área geografía etc Tipo de documentos incluidos
Identificar las fuentes de información y fecha de la última búsqueda. Establecer la estrategia de búsqueda (incluir los límites aplicados) Selección y clasificación de los estudios Definición de las variables de estudio Extracción de datos	
Resultados	
Resumen del número de artículos obtenidos en cada fase	Artículos incluidos en la revisión Artículos excluidos causas Diagrama de flujo
Análisis de la extracción de datos, análisis bibliométrico	
Conclusiones y Recomendaciones	
Tomado de: MANCHADO GARABITO, Rocío et al. Revisiones Sistemáticas Exploratorias. 2009	

Tabla 3

Niveles de calidad de la evidencia científica (AATM)

Nivel	Fuerza de la evidencia	Tipo de estudio	Condiciones de rigurosidad Científica
1	Adecuada	Meta-análisis de ECA	Análisis de datos individuales de los pacientes sin heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis Meta-regresión Mega-análisis Calidad de los estudios
2	Adecudado	ECA de muestra grande	Evaluación del poder estadístico
3	Buena a regular	ECA de muestra	multicentrico Calidad del estudio

4	Buena a irregular	pequeña	Evaluacion del poder estadístico Calidad del estudio
5	Regular	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicentrico Calidad del estudio
6	Regular	Ensayo retrospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
7	Regular	Estudios de cohorte	Multicentrico Apareamiento Calidad del estudio
8	Pobre	Estudios de casos y controles	Multicentrico Calidad del estudio
9	Pobre	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos Vigilancia epidemiológica Encuestas Registros Bases de datos Comites de expertos Conferencias de concenso	Multicentricos
		Anecdotas o casos únicos	

2. ASFIXIA PERINATAL Y ENCEFALOPATÍA HIPOXICO ISQUÉMICA

La asfixia perinatal se define como la agresión producida al recién nacido por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada (Garcia, et al. 2008).

Como su nombre indica este evento ocurre en los neonatos, por esta razón se hace necesario realizar una definición y clasificación del recién nacido, se

denomina recién nacido o neonato a todo bebé en sus primeros 30 días de vida. De acuerdo a la edad de gestación, el recién nacido se clasifica en: Recién nacido pretérmino: De 28 a 37 semanas de gestación, recién nacido inmaduro: 21 a 27 semanas de gestación o de 500 a 1000 gr, recién nacido prematuro de 28 a 37 semanas de gestación con un peso entre 1000 gr y 2500 gr, recién nacido a término: entre 37 y 41 semanas de gestación o con un peso de 2500 gr o mayor, recién nacido posttérmino: una edad de gestación de 42 semanas o más, recién nacido con bajo peso: se consideran en esta clasificación los bebés con un peso menor de 2500 gr al nacer, independiente de su edad de gestación (Gómez, M. 2012).

Se ha establecido también, la categoría de “evento hipóxico centinela”, la cual incluye acontecimientos agudos, alrededor del parto, capaces de dañar a un feto neurológicamente intacto. Entre estos eventos se incluyen el desprendimiento prematuro de la placenta, la ruptura uterina, el prolapso de cordón, el embolismo de líquido amniótico y la hemorragia feto-materna; la existencia de un episodio asfíctico perinatal ha sido tradicionalmente señalada por la presencia de una serie de indicadores clínicos como: líquido amniótico teñido de meconio, alteraciones en el registro cardiotocográfico fetal, acidosis fetal, bajas puntuaciones de Apgar, y fracaso para iniciar respiraciones espontáneas tras el nacimiento (D. Blanco 2011). Es así como los antecedentes perinatales no establecen un diagnóstico, sólo definen una situación de riesgo. Desde el punto de vista pediátrico, los indicadores tradicionales utilizados en para establecer el diagnóstico de asfixia perinatal (test de Apgar, pH de cordón, necesidad de reanimación cardiopulmonar, son también inespecíficos e imprecisos, y solo identifican la probabilidad de encefalopatía, particularmente cuando se presentan concomitantemente varios marcadores y en sus formas más graves: pH <7.0, déficit de bases > 10 mEq/l y Apgar a los 5 min < 3. (A. García-Alix *et al*, 2008).

Debido a que todos los neonatos que presentan un episodio de asfíxia perinatal causante de daño cerebral y secuelas neurológicas posteriores, presentan invariablemente una encefalopatía aguda durante los primeros días de vida, el término de asfíxia perinatal y su potencial implicación como responsable de discapacidad es restringido a aquellos neonatos con indicadores perinatales que presentan una encefalopatía aguda en las primeras horas de vida con afectación hipóxico-isquémica, aunque sea subclínica, de al menos otro órgano o sistema (tabla IV) (A. García-Alix *et al*, 2008) .

Para el diagnóstico de asfíxia perinatal, no solo son necesarios la presencia de riesgos y antecedentes obstétricos, signos perinatales o los criterios de inclusión, para este síndrome clínico transitorio que se presenta desde el nacimiento es necesario tener una vigilancia permanente de algunos tipos de disfunción de otros órganos y sistemas que acompañan esta patología como lo son: Dificultad para iniciar o sostener la respiración, deterioro de la alerta, incapacidad para despertar, alteración del tono muscular, disminución de la excitabilidad (García- Alix, 2009).

Tabla 4

Asfíxia perinatal como causante de secuelas neurológicas relevantes.

Criterios necesarios para establecer dicha relación

Criterios esenciales

1. Evidencias de acidosis metabólica intraparto (pH <7,00 y DB > 12 mmol/L).
2. Inicio precoz de encefalopatía neonatal moderada o severa
3. Parálisis cerebral; cuadriplejía espástica o parálisis cerebral discinetica.

Criterios no específicos pero que tomados conjuntamente sugieren un evento perinatal

4. Evento centinela que ocurre inmediatamente antes o durante el parto (ej. Desprendimiento de placenta).
5. Deterioro súbito o sostenido de la frecuencia cardíaca fetal generalmente tras el evento centinela.
6. puntuación de apgar entre 0-6 después de los 5 minutos de vida.
7. Evidencia de disfunción multiorgánica precoz
8. Evidencia de alteración cerebral aguda mediante técnicas de neuroimagen.

3. ENCEFALOPATÍA HIPOXICO ISQUÉMICA (EHI)

Le encefalopatía neonatal hipóxico isquémica es definida como un conjunto de signos neurológicos que aparece inmediatamente después del parto tras un episodio de asfixia perinatal y que se caracteriza por un deterioro del estado de conciencia (definido como el estado de alerta y la capacidad de despertar), alteraciones en el tono muscular, en las respuestas motoras, alteraciones en los reflejos, y en algunas ocasiones, convulsiones

La EHI se produce como consecuencia de la privación de oxígeno al cerebro, bien por hipoxemia arterial o por isquemia cerebral, o por la concurrencia de ambas situaciones. Modelos experimentales sugieren una especial relevancia de la isquemia en la génesis de los efectos deletéreos sobre el sistema nervioso central. (A. García, 2008). El examen neurológico permite establecer la presencia o la ausencia de encefalopatía aguda, de igual forma, se han diseñado una serie de esquemas de graduación que clasifican la profundidad de la EHI en distintos estadios (Tabla II). Estos esquemas reflejan el hecho de que cuanto mayor es el deterioro de la vigilia y de la capacidad para despertar, más grave es la encefalopatía. La caracterización clínica de la gravedad de la EHI es un barómetro sensible de la gravedad de la agresión al SNC y tiene una importante utilidad pronóstica durante los primeros días de vida al correlacionarse estrechamente con la probabilidad de secuelas neurológicas. (A. García-Alix, 2009).

La EHI leve no conlleva a ningún riesgo de mortalidad ni de minusvalía moderada o severa ulterior; aunque entre un 6% y un 24% presentan leves retrasos en el desarrollo psicomotor. En la EHI moderada, el riesgo de mortalidad neonatal es en torno al 3%, y el de minusvalías moderadas o graves

en los supervivientes muestra una amplia variabilidad; entre un 20% y un 45%. En la EHI severa, la mortalidad es muy elevada (50-75%) y prácticamente todos los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas. Es importante tener en cuenta que al evaluar los RN asfícticos es importante valorar si están presentes otros factores que pueden alterar el estado neurológico, como son: medicación analgésica-sedante, antiepiléptica, hipotermia, acidosis, etc., así como factores que dificultan la evaluación: incapacidad de abrir los párpados por edema, intubación, convulsiones y parálisis muscular. A nivel mundial se estima que las muertes neonatales asociadas a la asfixia están entre un rango de 0,7 y 1,2 millones al año, en donde la EHI se encuentra con una mortalidad entre el 50-75% y de estos un 80% de los bebés que sobreviven con EHI grave permanecen con graves secuelas. Los factores de riesgo que llevan a estos eventos hipóxicos pertenece un 50% antes del parto, 40% durante el parto y el 10% restante pertenece al postparto. (Butt et al. 2008).

Tabla 5

Graduación de la gravedad de la encefalopatía Hipoxico Isquémica		
Severidad	Manifestaciones clínicas	
LEVE	A < 3 días	B > 3 días
- Capacidad para despertar	Normal	
- Tono muscular	Hipotonia global > distribución proximal superior	
- Respuestas motoras	Normales o ligeramente disminuidas	
- Reactividad	Normal o hiperexcitabilidad: ROT aumentados, tremor y/o mioclonus	
MODERADA	A	B
Capacidad para despertar	Letargia o estupor moderado	Convulsiones aisladas o repetitivas
Tono muscular	Hipotonia global > distribución proximal superior	
Respuestas motoras	Disminuidas pero de calidad normal	
Reactividad	ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles	
SEVERA	A	B
Capacidad para	Coma o estupor severo	Signos

despertar		disfunción del
Tono muscular	Hipotonía global	tallo cerebral
Respuestas motoras	Ausentes o estereotipadas, convulsiones o estado	
Reactividad	epiléptico.	
	Reflejos proimitivos ausentes	

Muchos de los casos de EHI pueden ser considerados como moderada o grave al nacer, con importantes consecuencias en términos de morbilidad neonatal como discapacidad neurológica a largo plazo, impactando en la salud infantil y en los aspectos biosociales, económicos y legales que esto implica.

A lo largo del siglo XX no se realizaron aproximaciones importantes al tratamiento y prevención de la EHI, limitándose a la intervención y manejo de las complicaciones asociadas, es así como en el 2006 la Academia Americana de Pediatría, considerara a la EHI como «una de las frustraciones clínicas no resueltas en la medicina neonatal contemporánea»; sin embargo, en los últimos años, diversos ensayos clínicos han mostrado que la reducción de la temperatura corporal en 34 °C (hipotermia moderada) mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, iniciado precozmente (antes de las 6 h de vida) y mantenido durante 72 h, es una intervención eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los niños que sobreviven tras una agresión hipóxico-isquémica perinatal (D. Blanco, 2011).

La encefalopatía es el resultado de la unión entre una reducción de oxígeno en el cerebro (hipoxia) y de la perfusión cerebral (isquemia) causando un daño neurológico que se desarrolla en dos etapas: una aguda donde se produce la muerte neuronal por necrosis de las células neuronales como resultado al rápido agotamiento de la energía en el cerebro, al cabo de unas horas sucede la segunda etapa en la cual se desencadena una serie de respuestas bioquímicas desencadenando la apoptosis neuronal. Entre estas respuestas se encuentra un aumento en la liberación de neurotransmisores excitadores (el glutamato), este neurotransmisor actúa en tres clases de receptores que se encargan de controlar

el paso de los canales de iones por la membrana celular neuronal, alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionate (AMPA), kainato y N-metil-D-aspartato (NMDA receptores) (D. Blanco, 2011). Las neuronas contienen grandes concentraciones de glutamato que es liberado en pocas cantidades y por periodos cortos de tiempo, las altas concentraciones y las alteraciones en la liberación de este neurotransmisor pueden sobre excitar las neuronas e inducir a una excitotoxicidad contribuyendo a varios trastornos neuro degenerativos.

El glutamato se encarga de activar los receptores de AMPA, despolarizar la célula y promover la eliminación del bloque dependiente de la tensión operado por Mg^{++} sobre los receptores NMDA, esto promueve la entrada de Ca^{++} por el canal. Con la entrada de Ca se estimulan una serie de eventos que llevan a la necrosis y apoptosis, entre estos procesos se encuentra la sobrecarga de Ca^{++} a la mitocondria, quien es la responsable de producir los radicales libres, activa caspasas y libera los factores que llevan a la apoptosis. A su vez la activación de óxido nítrico (NO) y la formación de peroxinitrito tóxico y GAPDH-nitrosilado; la estimulación de p38 activada por mitrogenos proteína quinasa (MAPK p38), que activa la transcripción de factores que entran en el núcleo promoviendo el daño neuronal y la apoptosis (Filippi, L. Et al. 2012).

El enfoque de intervención terapéutico en la encefalopatía hipóxica isquémica parte de entender las bases fisiopatológicas y la evolución del daño neuronal y cerebral que esta causa, sin embargo en muchas ocasiones la vía de lesión cerebral de la HIE no siempre es clara ni sucede de la misma forma en todos los recién nacidos, algunos de los factores que influyen en el desarrollo, la extensión y el patrón de daño cerebral son: etiología, grado de hipoxia o isquemia, flujo sanguíneo cerebral, etapa de maduración del cerebro y estado general de salud del recién nacido.

3.1 DIAGNÓSTICO DE LA EHI

Ningún signo clínico es específico de la EHI, pero hay técnicas que ayudan a definir el origen de la EHI, precisar la localización y extensión del daño cerebral, estimar el riesgo de secuelas neurológicas y en ocasiones a conocer la cronología de la lesión y descubrir patologías no esperadas (D. Blanco, 2011):

- *Marcadores Bioquímicos:* Los más estudiados corresponden a proteínas específicas liberadas por lesión de la membrana o desde el citosol de diversas células del SNC, las proteínas que han mostrado mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la agresión HI son la EEN y la CK-BB.
- *Estudios neurofisiológicos:* El grado de anormalidad del EEG y su velocidad de recuperación son indicadores de la gravedad de la agresión HI y del pronóstico neurológico ulterior. La presencia de un EEG normal en los primeros días de vida se asocia a un buen pronóstico.
- *Ultrasonografía Craneal (USC):* Los neonatos con EHI grave muestran durante los primeros días tras la agresión un incremento difuso y generalmente homogéneo de la ecogenicidad del parénquima cerebral, y la presencia de unos ventrículos colapsados, hallazgos que probablemente representan edema cerebral; en el seguimiento USC, estos pacientes muestran signos de atrofia cerebral y/o encefalomalacia multiquística.
- *Tomografía Computarizada:* en la etapa aguda de la EHI grave se observa una hipodensidad cortico-subcortical bilateral difusa con pérdida de diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca.
- *Resonancia magnética:* Los hallazgos que se pueden diferenciar en los primeros días de vida son: pérdida de la diferenciación entre corteza –sustancia blanca (T2); su valor diagnóstico es superior al de la US y TC.

3.2 PRONÓSTICO DE LA EHI

La encefalopatía hipoxico isquémica en neonatos es considerada una de las causas importantes de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo de los recién nacidos, tales como: habilidades cognitivas, rendimiento escolar y el

comportamiento, el seguimiento constante y las evaluaciones neuropsicológicas permiten detectar alteraciones motoras graves, trastornos convulsivos y déficits cognitivos que pueden ser tratados y evitar progresiones que lleven a complicaciones severas en estos pacientes, por lo general estas consecuencias y su gravedad se clasifican de acuerdo a la severidad del evento hipóxico isquémico por el cual haya pasado el recién nacido (leve, moderado o severo); es así como los niños con encefalopatía leve muestran un desarrollo sin dificultades en el aprendizaje ni en las demás funciones psicomotoras, es así como se van empeorando y los niños con encefalopatía moderada y severa demuestran retrasos y dificultades más evidentes en: vocabulario receptivo, el lenguaje, la integración viso-motora y la concentración y en el desarrollo de la hiperactividad. (Van Handel, M. 2007).

El pronóstico de los paciente diagnosticados con encefalopatía, tiene grandes rangos de variabilidad de acuerdo a la gravedad de la condición neonatal y como ya se había mencionado anteriormente al grupo de antecedentes y riesgos asociados a su periodo de gestación. En varios estudios se muestra como la EHI leve tiene resultados positivos en el desarrollo motor y cognitivo a largo plazo (Barnett et al., 2002; Robertson y Finer, 1988; Robertson, Finer, y Grace, 1989) muestran como esto estos resultados pueden ser comparables con niños de su misma edad y curso sin ver alteraciones de gran espectro. En la edad escolar se observa como las secuelas que dejan estos eventos hipoxico isquémicos en los menores con EHI moderada muestran comportamientos con niveles más altos de ansiedad, depresión y problemas de atención. De esta forma se evidencia que la EHI como condición perinatal, posee un impacto que se prolonga hasta la edad escolar siendo menos agresivos en las clasificaciones de EHI leve y moderado respectivamente. (Van Handeel, et al. 2009).

Así es como se demuestra que los niños más afectados a largo plazo son aquellos que logran sobrevivir a eventos de encefalopatía hipóxico isquémica severa o moderada, el seguimiento, la educación y concientización de los padres,

educadores y círculo social que los rodea se vuelve fundamental para poder brindarles calidad de vida y poder satisfacer las necesidades fundamentales de estos pacientes, son niños que se encuentran en un escalón inferior en comparación con los menores de su misma edad, incluso con los mismos niños diagnosticados con encefalopatía neonatal moderada. (Armstrong-Wells, J., 2010).

4. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Estudios recientes han demostrado la eficacia y efectividad de una pronta atención en la encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos por medio de la hipotermia moderada, iniciando 6 horas después del nacimiento y prolongando el tratamiento por 72 horas, mejora de forma significativa la probabilidad de supervivencia y reducir notoriamente el daño neurológico que según las estadísticas un 30% de la encefalopatía moderada y un 100% de la severa presentan daño neurológico persistente.

En la actualidad el manejo más efectivo como medida neuroprotectora en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos es la intervención con hipotermia moderada, la cual consiste en una reducción de la temperatura corporal de 3-4°; la disminución de la temperatura del cerebro después de la isquemia funciona como medida de protección al cerebro para del daño neuronal y la apoptosis neuronal, llevando a una mejoría y paro del daño en el neurodesarrollo del recién nacido. La hipotermia reduce la acumulación del glutamato extracelular, la recaptación de este post isquémica, la síntesis de radicales libres y oxido nítrico, reduce los niveles de lactato y alcalosis cerebral, además de esto también puede suprimir la activación de microglia. Estos beneficios ya mencionados ayudan a preservar el metabolismo energético del cerebro, reducir el edema cerebral citotóxico.

La primera vez que se describió la hipotermia en recién nacidos fue como tratamiento para la reanimación en los años 60, antecediendo las técnicas modernas de reanimación, dicho tratamiento solo fue utilizado por periodos de tiempo cortos, luego de procesos fallidos de reanimación, sin embargo los efectos secundarios no fueron publicados. Finalizando los 90, en base a estudios piloto anteriormente realizados en animales con hipotermia cerebral selectiva asociada con hipotermia leve o moderada entre 33 – 35° durante 48-72 horas evidencio la viabilidad de dicho tratamiento en recién nacidos a término. En los años 2000, los primeros informes realizados mostraron evidencia del desarrollo neurológico en neonatos con asfixia refrigerados, la hipotermia generalizada en todo el cuerpo mostro una reducción en el daño ocasionado en los tálamos, los ganglios basales y la sustancia blanca, mientras que la hipotermia cerebral selectiva mostró ser más eficaz en la protección de la corteza. Hasta el año 2012, siete ensayos controlados aleatorios fueron publicados mostrando la eficacia de la hipotermia terapéutica para el tratamiento de la encefalopatía neonatal, dos de estos ensayos adoptaron el método de hipotermia cerebral selectiva y cinco de ellos aplicaron la hipotermia corporal total. Con estas publicaciones la medicina ha podido comprobar y adquirir más bases para mostrar los beneficios de la hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica con relación a la muerte y/o discapacidad de los recién nacidos diagnosticados con esta patología. Los primeros datos de seguimiento de los neonatos en el ensayo CoolCap y NICHD trial mostraron que los resultados del neurodesarrollo calculados a los 18-22 meses de vida predijeron los resultados funcionales en la infancia. (Filippi, et al, 2012).

Es por esta razón que a nivel mundial la hipotermia terapéutica ha sido incluida en el consenso internacional sobre reanimación cardiopulmonar y tratamiento atención cardiovascular de emergencia, y ha sido fuente de recomendación por la Asociación Americana del Corazón. Sin embargo la evidencia de los ensayos completos demuestran que la hipotermia terapéutica mejora el pronóstico en recién nacidos tratados con este método, también se

observa que el 40-50% de los neonatos tratados con la hipotermia terapéutica mueren o sufren alguna alteración neurológica, por lo cual el NICHD (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development) en el año 2010 realizan un encuentro de expertos en el tema para examinar las pruebas disponibles, desarrollar estrategias adicionales e identificar las prioridades hacia la investigación en este tema. La hipotermia terapéutica ha sido una técnica de intervención asociada a la HIE, con una fuerte evidencia dada por los grandes ensayos que han arrojado los resultados anteriormente mencionados, aunque es importante aclarar que la encefalopatía en recién nacidos tiene varias etiologías además de la hipoxia isquémica, por esta razón es imprescindible realizar un cuadro clínico del neonato en el cual no pasa a ser un segundo plano las características del paciente como: estado nutricional, madurez del recién nacido, estado hormonal, anomalías y antecedentes preexistentes tanto del niño como de la madre (embarazos anteriores, abortos, muerte fetal, infecciones, coagulopatía, raza, edad, antecedentes genéticos, deficiencia de ácido fólico y vitamina D), así como también depende de un estricto seguimiento al manejo del paciente antes de recibir la terapia tanto en los hospitales de III y IV nivel así como en los centros de atención básicos y durante el transporte, documentar y supervisar todo procedimiento y evolución a nivel hemodinámico y metabólico (nutrición, electrolitos, glucosa, pH, estrategias de ventilación, y administración de medicamentos), la vigilancia del enfriamiento durante la aplicación de la terapia para evitar la hipotermia excesiva (fuera de los rangos determinados como terapéuticos), esta información brindará y asegurará las bases necesarias para determinar la efectividad y aplicación óptima de la hipotermia terapéutica para los diferentes cuadros clínicos de la encefalopatía así como la respuesta del paciente a la intervención terapéutica.

Los consensos realizados a nivel mundial han determinado unos criterios específicos y fundamentales para la aplicación de la hipotermia terapéutica tanto para los recién nacidos como para las instituciones prestadoras de este servicio teniendo en cuenta los costos y requisitos que esta necesita, esto garantizará la

seguridad, evolución y efectividad del tratamiento; los pacientes candidatos para la intervención deben ser recién nacidos que cumplan los siguientes criterios de inclusión: PH ≤ 7.0 , déficit de bases ≥ 16 mmol/l en muestra de sangre tomada por el cordón umbilical, o muestra tomada durante la primera hora después de nacer, de no ser posible acceder a estos datos se añaden otros criterios: evento agudo perinatal, Apgar ≤ 5 durante 10 minutos, ventilación asistida desde el nacimiento y continua durante al menos 10 minutos.

Las instituciones prestadoras de esta técnica como se habló anteriormente también deben cumplir con ciertas especificaciones para asegurar la óptima aplicabilidad de la intervención, tanto como la estructura física de las unidades de cuidado intensivo neonatal donde se garantice el soporte de ventilación mecánica, vigilancia de las condiciones fisiológicas y bioquímicas del paciente, equipos e ayuda diagnóstica y monitoria constante como RM, EEG, además el seguimiento a largo plazo por neurología. El personal de las unidades debe de estar plenamente capacitado y entrenado para ejercer y tomar decisiones en cuanto a la ejecución de los procedimientos para la aplicación de la terapia, identificando las necesidades de cada paciente y la identificación de los pacientes con riesgo de EHI, incluyendo obstetras, neonatólogos, pediatras, especialistas en medicina materno-infantil, enfermeras, fisioterapeutas, auxiliares de enfermería y cualquier personal que se encuentre en la entrega y trabajo de la sala de partos y unidad de cuidado intensivo.

La educación se puede iniciar desde el periodo neonatal comenzando por mejorar el conocimiento acerca de la importancia que tienen los controles prenatales y la atención temprana en las instituciones prestadoras de salud que puedan facilitar el acceso a los servicios de la salud a las madres gestantes logrando así una disminución en la incidencia de la EHI. (Butt. Et al, 2008)

No solo es importante seleccionar los pacientes para aplicar la hipotermia terapéutica, se debe anticipar cual paciente podría requerir hipotermia y evitar el

calentamiento inicial de los pacientes de alto riesgo (Apgar a los 5 minutos menor de 5, ph menor de 7.0, RN a término o cercano al término que haya requerido reanimación avanzada) (D Blanco, et al 2011).

Los objetivos de intervención en la EHI, se enfocan en prevenir la expansión del daño celular, focalizar los sitios de deterioro de la función neurovascular tratando de sofocar la apoptosis y la inflamación, además de promover la neurogenesis y la angiogenesis. En la ultima década se han estado realizando investigaciones mas exahustas en cuanto al cuidado neonatal y neurointensivo con el fin de describir directrices terapéuticas, la hipotermia ha sido denomindo el método de intervención por excelencia para el tratamiento de la EHI, sin embargo existen medicamentos coadyuvantes como medidas neuroprotectivas, entre estos se encuentran:

- Eritropoyetina: la cual se encuentra asociada con anti-inflamatorios, anti-excitotoxicos, anti-apoptotica y antioxidante
- Xenon: Es un neuroprotector en la isquemia cerebral transitoria, cuando se administra solo tiene una protección limitada, pero se puede extender hasta 30 dias cuando se administra en conjunto con la hipotermia.
- El topiramato:TPM en concierto con la melatonina disminuye el volumen del infarto y la apoptosis en la EHI, el pretratamiento reduce significativamente el daño cerebral y trastornos cognitivos secundarios.
- Sulfato de magnesio: Existe controversia con relación a su eficacia en la protección del cerebro de los recién nacidos a término que pueden sufrir EHI.
- Sangre de cordón: Rica en células madre hematopoyéticas y factores neurotróficos que actúan sobre: Inmunomodulación, reducción de la infiltración de células inmunes, y el aumento de la neurogénesis y un angiogénesis.
- La osteopontina: Es una glicoproteína multifuncional con el aumento de la regulación positiva en el cerebro después de la EHI neonatal, OPN repara

el cerebro después de la lesión cerebral neonatal causada por la EHI, mediante la regulación de la proliferación de células cerebrales, la supervivencia celular, y la diferenciación de oligodendrocitos después de la lesión, la neuroprotección inducida por OPN se asoció con la caspasa-3 lo cual actúa en la inhibición y la muerte celular anti-apoptótica, lo que mejora la función neurológica a largo plazo contra lesión cerebral neonatal EHI.

La terapia con células madre en EHI perinatal, ha ganado importancia como complemento de tratamiento con hipotermia, en ensayos clínicos recientes se muestran beneficios en la mortalidad y la discapacidad neurológica crónica. Algunas fuentes de las células madre son: células madre / progenitoras neurales derivadas de tejido fetal, células madre mesenquimales o las células madre embrionarias pluripotentes. Los estudios que analizan los riesgos y beneficios de la infusión autóloga de la sangre del cordón en neonatos con EHI y en niños con parálisis cerebral presentan resultados alentadores, la compleja etiología de la EHI requiere de un tratamiento que va a actuar en múltiples procesos. Hay una importante necesidad no satisfecha de mejorar aún más el resultado de los tratamientos de la encefalopatía neonatal en recién nacidos a término. Los medicamentos ya mencionados, ya sea solos o en combinación merecen un riguroso y centrado estudio de pruebas con el fin de prestar mejores resultados que permitirían a los investigadores traducir los estudios clínicos a los escenarios. La dosis óptima, la vía y duración de la administración siguen siendo parámetros que deben ser investigados a fondo con el fin de proporcionar una mejor orientación en el próximo paso a seguir. Todos los resultados favorables podrían conducir a nuevas perspectivas que conducen a la reducción de la parálisis y los daños neurológicos en los recién nacidos con asfixia. (Dixon, et al 2015).

Durante el tratamiento y como medida de neuroprotección también es importante el mantenimiento de la presión de perfusión y la evitación de la hipoglucemia, la hipocapnia y la hiperoxia. (McAuliffe John J, 2006)

4.1 MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO

En la actualidad existe evidencia clínica convincente que la hipotermia inducida leve mejora significativamente la supervivencia y la discapacidad, dentro de las maneras de intervención de hipotermia terapéutica, se evidenció que se inició dentro de las 6 horas después del nacimiento y se continuó durante 72 horas (Blackmon et al, 2006). Se conoce dos tipos de BHT, el método de enfriamiento intravascular usando la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) y el método de enfriamiento de la superficie usando una manta de refrigeración (García, et al 2009). Los protocolos de hipotermia actuales han implicado consistentemente en iniciar el tratamiento dentro de las primeras 6 horas de vida, con el enfriamiento sistémico ya sea a $34,5 \pm 0,5$ ° C para la refrigeración de la cabeza, o de $33,5 \pm 0,5$ ° C para el enfriamiento de todo el cuerpo y la continuación del tratamiento durante 48 72 h (D. Blanco, et al 2011).

El método de enfriamiento intravascular con ECMO ha sido utilizado en pacientes que requieren soporte cardiopulmonar debido a la circulación fetal persistente. El seno de la yugular interna se canuló cefálica de la vena yugular interna derecha con un catéter (Fem-Flex, 8-12 F; Edwards Lifesciences) para la aplicación de la ECMO. La hipotermia extracorpórea se consigue haciendo pasar la sangre nuevamente fría hacia el bebé. La temperatura del seno yugular interna (vena cefálica) y la saturación de oxígeno del seno venoso yugular (SPO2) se monitorizan con la temperatura de la sangre. La yugular interna del seno yugular interno se debe mantener entre 34 ° C y 35 ° C.

El método de enfriamiento de la superficie corporal se utiliza siempre y cuando el paciente evidencie estadio cardiopulmonar estable. Las temperaturas de la cabeza y el cuerpo se gestionan por separado utilizando una manta de refrigeración (Medi-Therm 2 Hyper / hipotermia Machine Serie MTA 5900; Gaymar Industries). Se inserta un catéter de fibra óptica (Opticath, 5,5 F; Hospira) en la vena yugular interna, este catéter (Opticath) tiene sondas de sensores para la

medición de la temperatura, la saturación de la oxihemoglobina y para tomar muestras de sangre. La temperatura del seno yugular interno (vena cefálica) se mantiene entre 34 ° C y 35 ° C.

Después del tiempo aplicado en hipotermia terapéutica y viendo los logros esperados, se debe retornar a la temperatura normal por medio del método “recalentamiento”, este se realiza a 0,5 ° C por 8 h después de la cesación de BHT, los lactantes se colocan a 36 ° C durante 24 horas. Entonces, el recalentamiento se inicia de nuevo en 0,5 ° C por 8 horas hasta que la temperatura en el seno yugular interna (vena cefálica) alcanzara 37 ° C. Para mantener el seguimiento de la sangre venosa con toma de muestra y calculando con fórmulas de tasa de extracción se puede observar el adecuado seguimiento del oxígeno a nivel cerebral (Blackmon. Et al 2006).

Actualmente en Colombia se ha empezado a implementar dicha técnica, buscando tratamiento oportuno para paciente neonatal, sin embargo, se ha visto limitada su aplicación a hospitales y clínicas de tercer y cuarto nivel, en donde ha tomado especial importancia el enfriamiento selectivo, a través del Cool Cap ®, el único dispositivo aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos a término, un sistema único que utiliza una tapa especial de refrigeración para proporcionar hipotermia cerebral selectiva, manteniendo la temperatura interna a niveles seguros a través el uso de un calentador radiante; con los beneficios descritos como lo son: 1. Proporciona la neuroprotección y reducir al mínimo los efectos secundarios debido a la hipotermia 2. Hipotermia selectiva, manteniendo la temperatura central del paciente a niveles seguros . 3. Los resultados en mejoras significativas en las tasas de resultado del desarrollo neurológico y la supervivencia a los 18 meses de edad.

Este sistema proporciona además una ventaja diagnóstica y de tratamiento, al ser usada en conjunto con el monitor 6000 Olympic CFM, un sistema de monitorización a través de electroencefalograma, lo cual permite dignósticar oportunamente el grado de EHI y la pertinencia de la aplicación de la hipotermia.

4.2 EFECTOS MULTISISTÉMICOS Y COMPLICACIONES DE LA HIPOTERMIA

Hay que tener algunas consideraciones especiales con respecto a la hipotermia, pues hay una serie de efectos multisistémicos que generan algunas condiciones especiales que hay que monitorizar, y que repercutiran directamente sobre nuestro quehacer como fisioterapeutas, como por ejemplo:

- Frecuentemente tiene tendencia a la bradicardia, que, en general, no tiene repercusión hemodinámica; la frecuencia cardiaca (FC) disminuye 14 latidos/minuto por cada grado centigrado que baja la temperatura (Celis).
- La FC normal bajo hipotermia es 100-110 latidos/minuto. Si durante la hipotermia aumenta la FC (> 120), se debe descartar estrés o dolor, y considerar asociar analgésicos opiáceos.
- La hipotermia no modifica la modalidad de soporte ventilatorio ni de administracion de oxigeno, por lo que se aplicaran de acuerdo con las necesidades del paciente. Casi todos los niños requieren inicialmente apoyo ventilatorio y pueden requerir ventilacion de alta frecuencia y oxido nitrico. Se recomienda mantener una PCO₂ 41-51 mmHg (Celis).
- Es conveniente procesar e interpretar los gases arteriales o arteriovenosos, ajustado a la temperatura del paciente, pues la presion parcial de CO₂ disminuye en un 4% por cada grado centigrado que baje en el paciente. Además, la curva de disociacion de hemoglobina esta desviada a la izquierda. Por lo tanto, considerar normoxemia con PaO₂ 60- 95 mmHg con saturacion entre el 90 y 94%. Si hay hipoxemia severa (el paciente requiere FIO₂ > 80%), se debe considerar elevar la temperatura del paciente a 34,5 o 35°C o

recalentar suspendiendo intervención. La hipotermia no afecta el pH ni las concentraciones de lactato. (Celis)

- Es necesario vigilar la permeabilidad de la vía aérea, las secreciones son mas espesas en hipotermia, tomando gran importancia la intervención oportuna de la fisioterapeuta en los cuidados de la vía aérea.

Además de los aspectos ya mencionados es importante mencionar otras variaciones que se desarrollan con la aplicación de la hipotermia entre estas se encuentran: La aparición de arritmias e hipotensión que obligan a tener una adecuada supervisión de los signos vitales en los pacientes, sin embargo no son resultados que ameriten intervención, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor a 100, laboratorios y resultados de la E coagulación alterados), efectos neurológicos como convulsiones luego de la aplicación selectiva o sistémica de la hipotermia, sepsis, oliguria (producción de orina <1 ml / kg / h), insuficiencia renal puede ser oliguria o anuria con el aumento de la creatinina, función hepática alterada que muestre niveles aumentados de enzimas hepáticas, electrolitos: hipoglucemia (concentración de glucosa sérica <47 mg / dl) o hipopotasemia ($<3,5$ mEq / L). (Prakesh S. Shah, et al 2007)

La evidencia de los efectos secundarios durante la aplicación de la hipotermia terapéutica ha reportado incidencias más altas en los cambios sistémicos de los pacientes sometidos a esta técnica que aquellos pacientes que son tratados de forma convencional, Un ensayo de 208 recién nacidos reportó incidencia más alta de hipocalcemia en recién nacidos bajo enfriamiento en relación a aquellos con tratamiento y cuidados estándar, sin embargo los efectos secundarios más relevantes durante el enfriamiento a nivel sistémico muestra cambios en el aspecto cardiovascular con bradicardia y hematológico con signos de plaquetopenia, prolongación de tiempos de protrombina y KPTT. Estos cambios no tuvieron manifestaciones clínicas que llevaran a realizar tratamientos específicos como transfusiones de plasma, factores de coagulación o se viera comprometida la vida del paciente, de acuerdo a esto se puede determinar que existe fuerte evidencia

de seguridad para la implementación de la hipotermia terapéutica. (Martinez Claudia, et al 2011)

4.3 EFECTIVIDAD DE LA HIPOTERMIA

S. Shankaran (2005) realizó un ensayo aleatorizado en recién nacidos con una edad gestacional de al menos 36 semanas que fueron ingresados en el hospital antes de cumplir seis horas de vida, con criterios de inclusión de comprendían acidosis grave o complicaciones perinatales y reanimación al nacer y que tenía encefalopatía moderada o grave. Los bebés fueron asignados al azar a la atención habitual (Grupo de control n= 106) o enfriamiento corporal total (Grupo de hipotermia, n= 102), en donde se buscaba una temperatura de esófago de 33,5 ° C durante 72 horas, seguido por recalentamiento lento. Se encontró que los eventos adversos fueron similares en los dos grupos durante las 72 horas; la muerte o discapacidad moderada o grave, ocurrió en 45 de 102 niños (44 %) en el grupo de hipotermia y 64 de 103 niños (62 %) en el grupo control (RR: 0,72, Intervalo 0,54-0,95; P = 0,01). Veinticuatro niños del grupo expuesto a hipotermia y 38 (37 por ciento) en el grupo control murieron (razón de riesgo, 0,68; 95 por ciento intervalo de confianza, 0,44 a la 1,05; P = 0,08). No hubo aumento en la discapacidad grave entre los supervivientes; la tasa de parálisis cerebral fue 15 de 77 (19 por ciento) en el hipotermia grupo en comparación con 19 de 64 (30 por ciento) en el grupo control (razón de riesgo, 0,68; 95 por ciento intervalo de confianza, 0,38 a la 1,22; P = 0.20).

Prakesh S. Shah (2010) realiza un metanálisis, cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia en el tratamiento de los recién nacidos con EHI, teniendo en cuenta si el método de inducción de la hipotermia, la gravedad de la encefalopatía o el grado de hipotermia afectaba esa eficacia. Con una recopilación de 13 ensayos clínicos, en donde se aleatorizan a 1440 pacientes, encuentra una reducción de la incidencia de la parálisis cerebral, retraso cognitivo y psicomotor y déficit visual, en el grupo sometido al tratamiento con hipotermia (p

< 0.00001). Como resultado primario 7 de los estudios, reportan una reducción significativa en el riesgo de mortalidad; con respecto a la gravedad de la encefalopatía y método de inducción de la hipotermia, no hubo diferencias en los resultados, mientras que el grado de hipotermia tienen mejor desenlace, los pacientes cuyo objetivo eran temperaturas ≤ 34 ° C.

(Martinez Claudia, et al 2011) En su estudio retrospectivo descriptivo menciona una revisión sistemática de 10 ensayos controlados y randomizados (Edwards, incluye el NICHD, CoolCap y TOBY), en 1.320 recién nacidos en total, reportaron un menor riesgo de muerte en niños con enfriamiento corporal total o de la cabeza en los primeros 18 meses en comparación con los que reciben tratamiento convencional. En 3 de estos ensayos hubo seguimiento hasta los 18 meses, con un total de 767 recién nacidos, con riesgo de muerte y discapacidad severa que fue significativamente más bajo en los recién nacidos con enfriamiento comparado con los recién nacidos que recibieron cuidados estándar). Se mostró además que la hipotermia selectiva o corporal incrementa la supervivencia con desarrollo neurológico normal en comparación con aquellos niños que recibieron el tratamiento convencional a los 18 meses de seguimiento.

Uno de los ensayos de 325 recién nacidos tratados con hipotermia corporal total o cuidado estándar, reportaron la supervivencia sin anomalías neurológicas en 44% y 28% respectivamente hasta los 18 meses de seguimiento, entre los recién nacidos hubo más bajo porcentaje de parálisis cerebral en los que fueron sometidos al enfriamiento (28% (33/120) versus 41% (48/117)). Un ensayo de 234 infantes tratados con hipotermia selectiva o cuidados estándar reportaron muerte o discapacidad neurológica a los 18 meses de tratamiento de 55% (59/108) y 66% (73/110), respectivamente. El metaanálisis de estos tres estudios muestra que la hipotermia terapéutica reduce significativamente el riesgo de muerte o discapacidad a los 18 meses de vida. Este nuevo metaanálisis de los datos existentes sobre el tema, incluidos los resultados del estudio TOBY,

proporciona el más alto nivel de evidencia de que la hipotermia moderada es eficaz en niños con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Finalmente, Cochrane en el 2012 realiza una revisión, cuyo objetivo al igual que en los estudios y metanálisis descritos anteriormente, era determinar el efecto de la hipotermia terapéutica en recién nacidos con EHI sobre la mortalidad, los trastornos del neurodesarrollo a largo plazo y los efectos secundarios clínicamente importantes. El Grupo Cochrane de Neonatología identificó los ensayos controlados aleatorizados que evaluaban la hipotermia terapéutica en recién nacidos a término y pretérmino tardío con hipóxica encefalopatía isquémica hasta mayo del 2012, mediante búsquedas en la Oxford Database of Perinatal Trials, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL, The Cochrane Library 2007, número 2), MEDLINE (1966 a junio de 2007), revisiones anteriores que incluían referencias cruzadas, resúmenes, conferencias, actas de simposios, informantes expertos y búsquedas manuales en revistas. Cuatro autores de la revisión seleccionaron de forma independiente, evaluaron la calidad y extrajeron los datos de los estudios incluidos. Se incluyeron 11 ensayos controlados aleatorizados, los cuales comprendían una población objeto de 1.505 bebés a término y pretérmino tardío con encefalopatía moderada / grave y pruebas de asfixia intraparto. La hipotermia terapéutica resultó en una reducción estadísticamente significativa y clínicamente importante en el resultado combinado de mortalidad o discapacidad grave del desarrollo neurológico a los 18 meses de edad, los autores concluyeron además de la efectividad de la hipotermia instaurada en las primeras 6 horas de vida, que el enfriamiento reduce la mortalidad sin aumentar la discapacidad grave en los supervivientes, y aunque en la aplicación de la hipotermia tiene efectos negativos a corto plazo, los beneficios del enfriamiento sobre la supervivencia y el desarrollo neurológico son mayores. De nuevo se insta la necesidad de desarrollar estudios adicionales para determinar las técnicas adecuadas de refrigeración, selección del paciente, la duración de la refrigeración y el método para proporcionar una hipotermia terapéutica, para así refinar nuestra comprensión de esta intervención.

Tabla 6:
Efectividad de la hipotermia de acuerdo a la Escala AATM

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA (ESCALA AATM)
S. Shankaran <i>et al</i> (2005)	Ensayo clínico aleatorizado	Muestra: 239 Grupo control = 106 Grupo hipotermia = 102	Muerte o discapacidad moderada o grave, ocurrió en 45 de 102 niños (44 %) en el grupo de hipotermia y 64 de 103 niños (62 %) en el grupo control (RR: 0,72, Intervalo 0,54-0,95; P = 0,01). Veinticuatro niños del grupo expuesto a hipotermia y 38 (37 por ciento) en el grupo control murieron (razón de riesgo, 0,68; 95 por ciento intervalo de confianza, 0,44 a la 1,05; P = 0,08). No hubo aumento en la discapacidad grave entre los supervivientes; la tasa de parálisis cerebral fue 15 de 77 (19 por ciento) en el	2 (Adecuada)

hipotermia grupo en comparación con 19 de 64 (30 por ciento) en el grupo control (razón de riesgo, 0,68; 95 por ciento intervalo de confianza, 0,38 a la 1,22; P = 0.20)

Prakesh S. Shah (2010)	Metaanálisis	Muestra: 1440 RN	Reducción de la incidencia de la parálisis cerebral, retraso cognitivo y psicomotor y déficit visual, en el grupo sometido al tratamiento con hipotermia ($p < 0.00001$). Con respecto a la gravedad de la encefalopatía y método de inducción de la hipotermia, no hubo diferencias en los resultados, mientras que el grado de hipotermia tienen mejor desenlace, los pacientes cuyo objetivo eran temperaturas $\leq 34^\circ \text{C}$.	1 (Adecuada)
-------------------------------	--------------	---------------------	--	-----------------

Martinez C. Et al. (2011)	Estudio descriptivo retrospectivo	1320 RN	Uno de los ensayos de 325 recién nacidos tratados con hipotermia corporal total o cuidado estándar, reportaron la supervivencia sin anomalías neurológicas en 44% y 28% respectivamente hasta los 18 meses de seguimiento, entre los recién nacidos hubo más bajo porcentaje de parálisis cerebral en los que fueron sometidos al enfriamiento (28% (33/120) versus 41% (48/117). Un ensayo de 234 infantes tratados con hipotermia selectiva o cuidados estándar reportaron muerte o discapacidad neurológica a los 18 meses de tratamiento de 55% (59/108) y 66% (73/110), respectivamente.	2 (Adecuada)
Cochrane (2012)	Revisión sistemática	1505 RN	Reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad (RR típico 0,75 (IC del 95%: 0,64 a 0,88), RD típico IC -0,09 (95% -0,13 a -0,04); NNTB CI 11 (95% 8 a 25) (11 estudios , 1468 neonatos) y en los trastornos del neurodesarrollo en los supervivientes (RR típico 0,77 (IC del 95%: 0,63 a 0,94), DR típica (IC del 95%: -0,19 a -0,07) -0,13; NNT 8 (IC del 95%: 5 a 14) (8 estudios, 917 lactantes)	1 (Adecuada)

5. GUIA DE PROCEDIMIENTO CLINICO PARA LA APLICACIÓN DE HIPOTERMIA CEREBRAL SELECTIVA EN RECIEN NACIDOS CON ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA (EHI) SECUNDARIA A ASFIXIA PERINATAL.

El propósito de esta guía es definir los procedimientos diagnósticos y terapéuticos tendientes a proveer el mejor manejo posible en los pacientes. Las guías están basadas en la mejor evidencia científica conocida y en el juicio clínico de expertos. Las recomendaciones están sustentadas en los grados de evidencia dependiendo de la calidad de la misma, adaptada de:

- A protocol for Cerebral Function Monitoring in the NICU Hospital for Sick Childrem, Toronto, Canadá. Dr. Patrick McNamara, Matthew Keyzers RRT – NYU Division of Neonatology.
- Hypothermia Protocol. Hypothermia treatment with Olympic Cool-Cap System for full term infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy.
- Guía para la aplicación de hipotermia cerebral selectiva para Encefalopatía Hipóxico Isquémica (EHI)Clínica Universitaria Bolivariana-Medellín-Colombia. Andrés Felipe Uribe Murillo.

5.1 DEFINICION

La terapia de hipotermia cerebral selectiva con el Sistema Cool-Cap se utilizará para el tratamiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) moderada a severa para enfriar selectivamente la cabeza con una moderada hipotermia sistémica con el fin de reducir la mortalidad y prevenir o reducir la severidad del daño neurológico asociado con la EHI.

Las definiciones y el diagnostico de estos pacientes se exponen en la guía de práctica clínica de Asfixia Perinatal de la Unidad de Recién Nacidos de Hospital San Ignacio.

5.2 INDICACIONES/CONTRAINDICACIONES

- Recién nacidos con 36 o más semanas de edad gestacional y peso igual o mayor a 1800 gramos que cursen con EHI moderada a severa.

- **Pacientes con evidencia clínica de la Encefalopatía Hipóxico Isquémica (EHI) moderada o severa definida por los criterios (A) (B) (C) indicados a continuación:**

(A) Recién nacidos mayor o igual a 36 semanas de gestación y al menos uno de los siguientes:

- Calificación de APGAR menor o igual a 5 a los 10 minutos.
- Resucitación continua, incluido intubación endotraqueal o máscara a 10 minutos después del nacimiento.
- pH del cordón umbilical o pH arterial menos de 7.00 en la primera hora de vida.
- Déficit de base mayor que o igual a 16 mmol/L en la muestra de sangre del cordón umbilical o de cualquier muestra de sangre dentro de los primeros 60 minutos del nacimiento

***Si el recién nacido cumple el criterio (A) debe presentar una anomalía neurológica**

(B) Recién nacidos con EHI moderada o severa que consiste en estado alterado de conciencia (letargo, estupor o coma) y al menos uno de los siguientes:

- Hipotonía
- Reflejos anormales incluyendo motor ocular común o anomalías pupilares
- Ausencia de o succión débil.
- Convulsiones clínicas.

*** Si el recién nacido cumple el criterio (A) y (B) inicie monitoreo aEEG con el CFM 6000 u OBM**

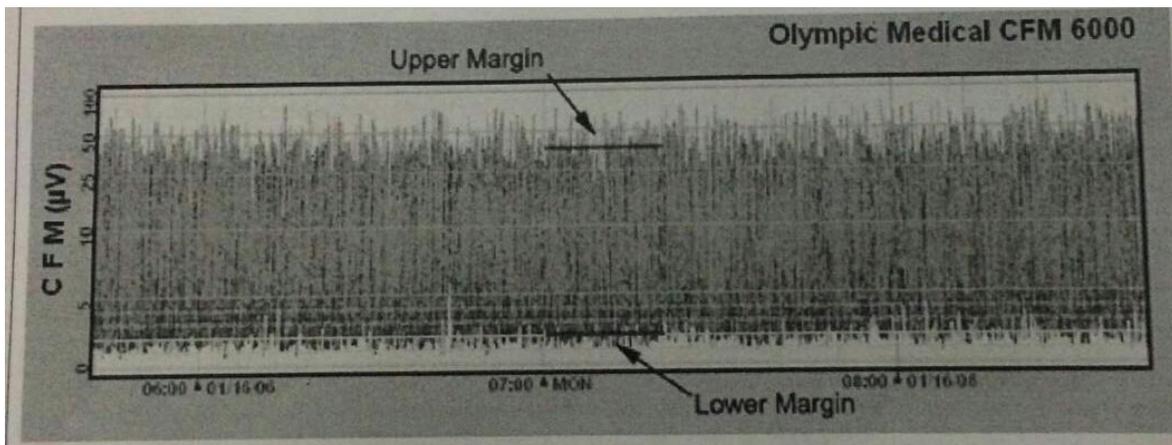
Si el recién nacido está bajo efectos de relajación, asuma una evaluación anormal del criterio (B) y proceda con el criterio (C).

(C) Realizar un electroencefalograma de amplitud de monitor de función cerebral (CFM u OBM) por al menos 20 minutos, en donde se demuestre una anomalía moderada o severa con una puntuación de 2 o 3 convulsiones.

- El aEEG se debe realizar después de la primera hora de vida del recién nacido.
- Si se evidencia una anomalía antes de las primeras seis (6) horas de vida el recién nacido entonces el paciente es buen candidato para el tratamiento de enfriamiento con el Cool Cap.
- Tenga en cuenta que el tratamiento se debe realizar ANTES de las primeras seis (6) horas de vida del paciente. El aEEG no se debe realizar en los primeros 30 minutos después de comenzar el uso de anti-convulsionantes ya que esto puede causar supresión del EEG.

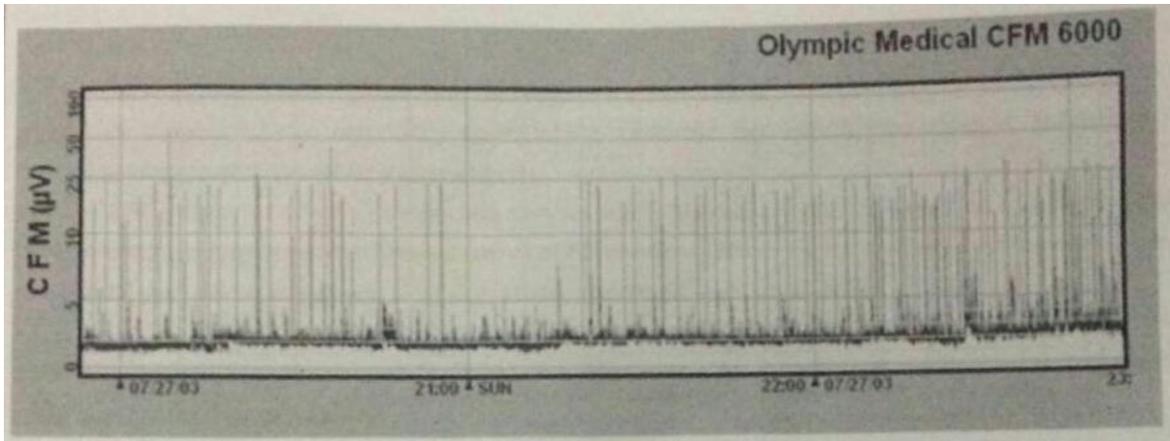
A continuación mostramos los patrones de aEEG más frecuentes con los cuales podemos tomar decisiones.

Moderadamente anormal (Puntuación 2)



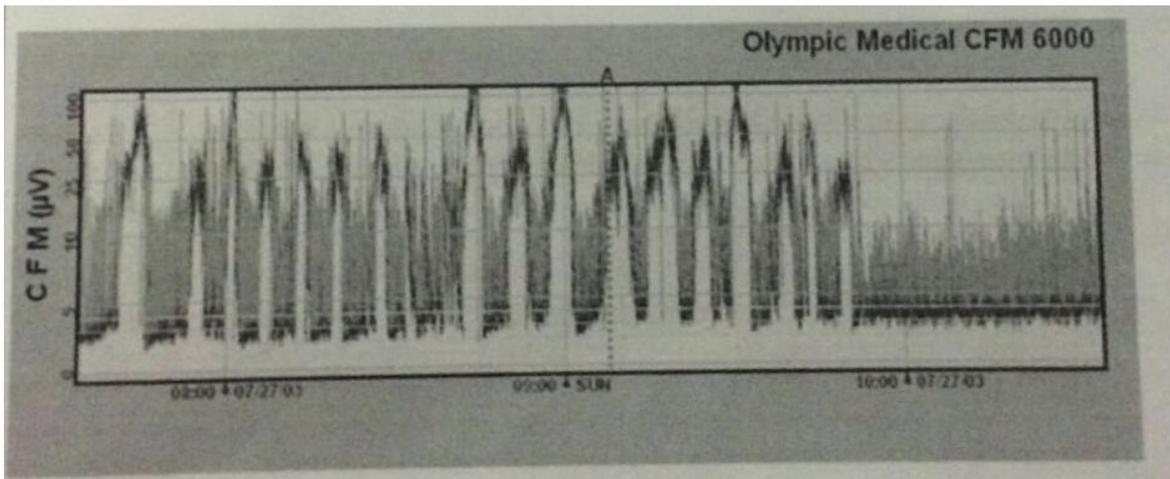
- No se determina ciclo de sueño
- Mayor de > 10 micro voltios y < 5 micro voltios
- Incremento de la variabilidad (El trazo es grande y amplio)

Severamente anormal (Puntuación 3)



- No se determina ciclo de sueño
- Margen superior < 10 micro voltios
- Variabilidad reducida

Convulsiones (S)



- La imagen muestra convulsiones continuas con bastante actividad
Causa que el CFM u OBM se ponga delgado y se eleve

Interpretación del puntaje

1 ----- Normal

1S ----- Lesión focal no generalizada

2-2S ----- Predice EHI moderada

3-3S-S ----- EHI severa con mal pronostico

Consideraciones especiales

- Los pacientes que tengan una EHI severa en una evaluación neurológica temprana (Sarnat 3) pero que tengan trazos normales en el aEEG pueden ser candidatos para el tratamiento de enfriamiento (Revise los artificios en el EEG).
- Los pacientes con EHI moderada con un aEEG normal (revise los artificios especialmente por movimiento) puede ser monitoreado con el aEEG continuo antes de las primeras (6) horas de vida y es candidato para el enfriamiento si se presentan anormalidades en el aEEG.

No es necesario el consentimiento informado de los padres para realizar la terapia ya que este equipo está aprobado por la (FDA). No obstante, es importante educar a los padres sobre tratamiento de manera escrita

CONTRAINDICACIONES

- Ano imperforado
- Evidencia de trauma craneoencefálico o de fractura de cráneo que haga sospechar una hemorragia masiva intracraneana.
- Peso menor a 1800 gramos.

5.3 PERSONAL EQUIPOS E INSUMOS NECESARIOS

Unidad de Recién nacidos de tercer o cuarto nivel con disponibilidad de equipo para monitorización EEG y equipo para aplicar hipotermia. Disponibilidad de laboratorio clínico e imágenes diagnosticas de manera permanente.

Neonatologo, pediatra entrenado en cuidado neonatal y protocolo de hipotermia, neurólogo pediatra, enfermera especialista en cuidado critico, personal administrativo.

Insumos Cool-Cap: Gorro Cool-Cap, kit sensor de temperatura: sensor rectal, sensores de piel, sensor de cabeza, sensor de temperatura rectal, conectores de gorro, kit de limpieza, insumos OBM EEG: electrodos hidrogel, electrodos de baja impedancia neonatal, crema nuprep.

5.4 TECNICA

- El paciente debe tener una historia clínica completa y una evaluación neurológica inicial realizada por un neonatólogo, neurólogo pediatra o médico pediatra capacitado al inicio de la terapia la cual debe estar consignada en la historia clínica antes de iniciar el tratamiento. Esta evaluación tiene que ser constante incluso después de terminado el tratamiento de enfriamiento.

- En la medida de lo posible se debe realizar una ecografía transfontanelar previo al inicio de la terapia para evaluar sangrados del sistema nervioso central

- o *Manejo en la sala de partos:*
 - Si se presenta un evento hipoxico isquémico en la sala de parto y se requiere reanimación inmediatamente se consiga frecuencia cardiaca y ventilación debe apagarse la servocuna.
 - La reanimación debe realizarse según las guías actuales.
 - Si se requiere transportar la incubadora debe ir apagada.
 - Si esta en la institución se debe tener una servocuna apagada, insertar el sensor rectal como está indicado 20 minutos del parto para monitorizar la temperatura rectal
 - Mantener la temperatura rectal entre 34 y 35 grados centígrados.
 - Si la temperatura baja de los rangos establecidos (35 grados centígrados) se debe encender servocuna.

- o Ingreso a la UCIN
 - Se debe esperar 1 hora después del evento isquémico para iniciar el monitoreo con EEG,
 - Luego de decidirse el inicio de protocolo debe:

1. Ubicar al paciente en el lugar establecido previamente para el manejo de hipotermia (Libre de corrientes de aire y con poco trafico de personas).
2. Control del ruido y penumbra.
3. Protocolo de mínima manipulación.
4. Se debe asignar máximo 2 pacientes a esa enfermera.
 - Limpieza de la zona en la que se colocarán los electrodos y medición del PC para definir el tamaño de gorro de enfriamiento.
 - Pasar sonda vesical para control estricto de líquidos.
 - Pasar catéter umbilical venoso y arterial.
 - Al iniciar el enfriamiento se debe instaurar un periodo de “manos fuera” haciendo necesario que antes de empezar se realice la implantación de todos los dispositivos, la toma de todas las muestras necesarias así como todas las actividades que requieren tocar al paciente sobre todo en los primeros 20 minutos donde se está tomando el EEG para evitar artefactos.
 - Minimice la intervención durante las primeras 24 horas.
 - Mínima manipulación: Organizar previa manipulación todo lo necesario para hacerlo rápidamente, no bajar la temperatura de la servocuna, no encender la luz directa al paciente, rotar los sensores temperatura, no movilizar el sensor rectal si no está desplazado o húmedo, no bañar, no aplicar cremas lubricantes en todo el cuerpo, no colocar bolsas con agua, evitar corrientes de aire.
 - Antes de realizar pruebas diagnósticas como el aEEG, debe en la medida de lo posible corregirse la hipoglicemia, hipotensión o hipoxia.
 - Manejar sedación por horario en las primeras 24 horas cada 3 horas y en el tiempo restante cada 4 horas.
 - Inotropia en forma precoz si es necesario.
 - Evite hipoventilación en los gases arteriales, mantenga niveles normales de oxigenación.
 - Retire el gorro cada 12 horas y revise la integridad del cuero cabelludo.
 - Mantenga la temperatura rectal en los rangos de 34 a 35 grados centígrados.

- Si la temperatura rectal asciende mas rápido de 0.5°C se debe disminuir la temperatura del gorro, 0.5°C cada 45 minutos.

Si la temperatura rectal baja de 34°C : verificar los 4 puntos de que menciona la alarma de Cool Cap y si todo està correcto y la temperatura no se recupera se debe aumentar la temperatura del gorro 0.5°C cada 45 minutos

- o *Monitoreo de Funciòn Cerebral.*

- Se debe realizar el monitoreo continuo con aEEG por 72 horas durante el tratamiento de hipotermia y por las 4 horas de calentamiento (Electrodos de aguja en el área parietal).
- Tomar un EEG convencional minimo 48 horas después de terminar el tratamiento de enfriamiento.
- Si se presentan convulsiones después del tratamiento de enfriamiento con Cool Cap (Sin registro en el aEEG) corrobore esta información realizando un EEG normal antes de comenzar una terapia de anti-convulsionante. (CFM o el OBM no detecta convulsiones focales) de cualquier manera trate las convulsiones agresivamente.
- Se debe realizar una RMN preferiblemente después de 5 - 7 dias de vida.

- o *Manejo Nutricional*

- Evite la sobrecarga de liquidos.
- Durante la hipotermia no se administra alimentación enteral.
- Iniciar precozmente NPT

- o *Manejo de las convulsiones:*

- Si se presentan convulsiones: Fenobarbital $20\text{mg}/\text{k}$ de dosis de carga, si estas persisten administrar una nueva carga con la misma dosis. Si no hay mejoría dar dosis de carga de fenitoina $20\text{mg}/\text{k}$. Si a pesar de lo anterior las convulsiones persisten solicitar unos niveles de FNB y si son menores de 40 administrar una dosis de $10\text{mg}/\text{k}/\text{dosis}$ cada 24 horas.

- Si las convulsiones persisten considerar otros medicamentos como las benzodiazepinas en infusión continua, el objetivo es suprimir las convulsiones en el EEG.

- o *Seguimiento paraclínico:*
 - Inmediatamente se alcance la temperatura deben tomarse unos gases arteriales, NO OLVIDAR corregir la temperatura en la orden al enviar al laboratorio para obtener lecturas correctas.
 - Cada 24 horas: Lactato, piruvato, troponina y amonio.
 - Electrolitos frecuentemente, en forma obligatoria a las 12, 24, 48 y 72 horas, es de esperar encontrar hiponatremia, hipomagnesemia, e hipocalcemia.
 - Hemoglobina al ingreso, 24, 48 y 72 horas.
 - Hemocultivos al ingreso.
 - TP y TTP al inicio y luego a las 24 horas.
 - TGO, y TGP, gamaglutamil transferasa a las 24 y 72 horas.

- o *Monitoreo de enfermería durante la hipotermia:*
 - Vigilar la presencia de actividad electroconvulsiva clínica o por el monitoreo y dar aviso en forma inmediata al medico.
 - Cada 4 horas se debe evaluar el estado neurológico según escala y consignarlo en la HC.
 - Cada 12 horas en la entrega de turno se retira el gorro y se chequea la integridad de la piel buscando lesiones, úlceras y excoriaciones.
 - La enfermera es responsable por montar y desmontar el enfriamiento en los momentos que se requieren exámenes adicionales como TAC, ecografía transfontanelar, EEG.
 - La temperatura objetivo es de $34.5^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Esta temperatura puede variar en forma importante y esto es impredecible. Los anticonvulsivantes y otras situaciones pueden causar que la temperatura caiga rápidamente. La corrección de esta temperatura es un proceso que puede ser bastante lento y la enfermera debe estar a cargo.

- Es mejor iniciar el enfriamiento con la incubadora apagada pues permite alcanzar la temperatura más rápidamente. Cuando la temperatura llega a 35°C se enciende la temperatura en modo servocontrolado poniendo como temperatura objetivo 37°C.
- Una vez alcanzada la temperatura se coloca la temperatura de la servocuna 0.5°C por encima de la temperatura de la piel que se tiene en el momento sin pasar de 37°C.
- Si la temperatura cae de 34.2°C se debe aumentar la temperatura del gorro, si a pesar de esto la temperatura sigue bajando, retire todo lo que pueda enfriar al paciente, envuélvalo en plástico, utilice medios físicos para calentarlo.
- Inmediatamente el paciente se enfríe va a caer la frecuencia cardiaca como un fenómeno normal de respuesta a la hipotermia, siempre y cuando la saturación de oxígeno y la presión arterial se encuentren estables este no es un fenómeno para preocuparse.
- El recién nacido se edematizará, particularmente en la cara y el cuero cabelludo.
- La diuresis inicialmente puede llegar a ser muy baja en parte por la redistribución del gasto cardiaco y parte de los edemas, debe estar con sonda vesical.
- En una base de datos aparte la enfermera debe consignar los datos del paciente que incluyen:
 - Nombre completo, numero de identificación y de historia clínica.
 - Hora y fecha de nacimiento
 - Lugar de nacimiento
 - Lugar de remisión
 - Edad gestacional
 - Via de parto
 - Apgar al minuto 5, 10, 15.
 - Intubación
 - Uso de medicamentos
 - Hora de llegada a la UCIN

Hora comienzo de hipotermia

Puntaje del EEG

Signos vitales al ingreso (FC, FR, saturación, temperatura)

Escala de Sarnart y Sarnart al inicio y cada 24 horas.

Presencia de convulsiones

Tiempo para alcanzar temperatura objetivo

Diagnósticos acompañantes (insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión pulmonar, coagulopatias, infecciones, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, falla hepática, insuficiencia suprarrenal, cardiopatías etc.)

- Resultados de las neuroimagenes
- Fecha y motivo de alta.

○ *El Recalentamiento*

Luego de 72 horas de enfriamiento el paciente debe recalentarse. Este proceso debe ser muy lento para prevenir convulsiones y debe durar alrededor de 4 horas. A las 72 horas se retira el gorro y se coloca la incubadora con una temperatura objetivo de 35.3°C, esto usualmente brinda un 25% del poder total de la incubadora y de esa manera la temperatura rectal no aumenta más de 0.5°C por hora. Cada hora se aumenta la temperatura objetivo 0.5°C.

○ *Suspensión del tratamiento*

Pacientes severamente asfixiados (Sin actividad cortical o de tallo) con trazados planos en el EEG no deberían ser tratados con hipotermia a estos pacientes se les debe ofrecer cuidado según protocolos a menos que los padres decidan discontinuar las terapias.

Se puede considerar retirar el cuidado a pacientes dependientes del ventilador que tienen criterios de pobre pronostico (Sarnart 3 o 3 plus). Los padres deben estar de acuerdo con esta decisión luego de la evaluación por el pediatra y el neurólogo infantil.

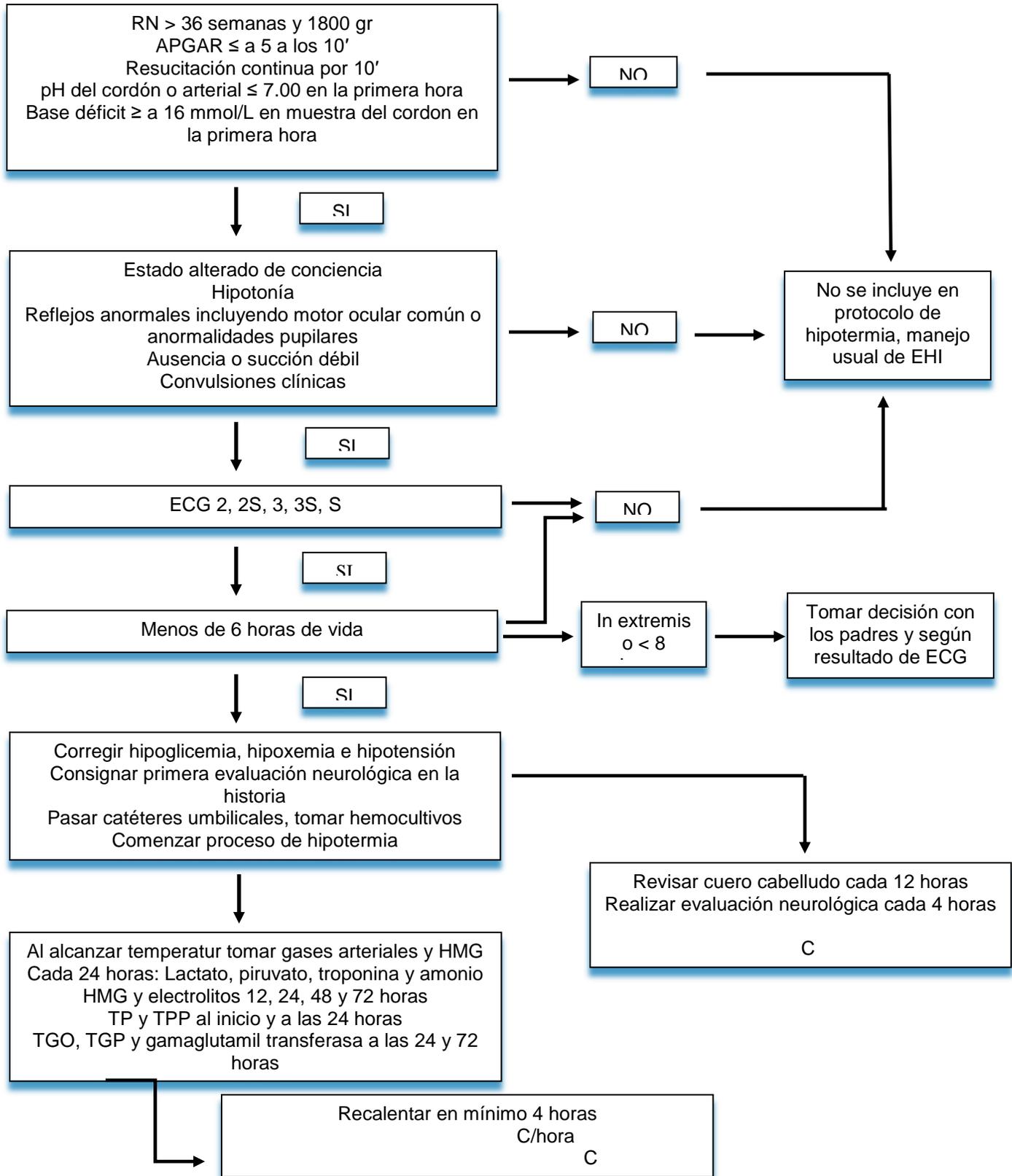
- *Recomendaciones y políticas para el transporte*
- Con la sola evaluación clínica que muestra un paciente susceptible a remisión debe iniciarse el proceso para el transporte, no requiere esperar gases, rayos x, TAC, autorizaciones, etc.
- El transporte de estos pacientes se considera una emergencia, al tratarse de una urgencia vital, no debe retardarse el transporte con papeleo o esperando exámenes de laboratorio.
- Recomiende vigilar y tratar por complicaciones de la patología que pueden ensombrecer el pronóstico particularmente hipoglicemia, hipotensión, hipoxia.
- Solo se usa el fenobarbital en caso de convulsiones clínicas nunca como profiláctico.
- Se debe recomendar incubadora apagada a menos que la temperatura del bebe sea menor de 35°C donde se debe encender poniendo como temperatura en piel objetivo de 36°C.
- Explicar al médico que remite el funcionamiento de la terapia para que el pueda brindar información confiable a los padres, explicar las razones de la ventana terapéutica para que la persona entienda la importancia de la inmediatez. Tome los datos de contacto del médico que remite para mantenerse en contacto permanente.
- Sugiera que el bebe sea acompañado por una persona en capacidad cultural y legal de tomar decisiones vitales con el paciente.

5.5 COMPLICACIONES

La terapia con hipotermia puede producir aumento en la vida media de los medicamentos, inhibición de la actividad bacteriana, efectos anticoagulantes y bradicardia. Estos efectos deben ser monitorizados mediante el seguimiento clínico y paraclínicos estrictos. Debe evitarse el enfriamiento excesivo (-32 °C) lo cual maximiza estos efectos. El recalentamiento no debe exceder los 0.5 °C por hora ya que esto puede causar vasodilatación, hipotensión y posibles convulsiones. Si a pesar de las maniobras de recalentamiento explicadas, el

recalentamiento no es posible, debe retirarse el gorro mientras se calienta pues el paciente puede ver afectada su auto-termorregulación.

ALGORITMO DE MANEJO



CONCLUSIONES

- La asfixia neonatal y EHI, es un problema importante en nuestro medio, pues la alta incidencia de mortalidad, secuelas e impacto en la salud pública, costos y calidad de vida, hace que la prevención sea la mejor intervención para disminuir su impacto; sin embargo la investigación y aplicación de nuevas estrategias de tratamiento con altos niveles de evidencia, constituyen un aliciente para el manejo de estos pacientes.
- Se ha demostrado que la hipotermia moderada (reducción de la temperatura corporal en 3 – 4 °C), mediante enfriamiento corporal total o selectivo iniciado antes de las 6 horas de vida y mantenido durante 72 horas, reduce la mortalidad y la discapacidad con EHI moderada.
- En el manejo de EHI a través de la hipotermia, se han investigado varias formas de enfriamiento, dentro de los cuales se incluyen enfriamiento de superficie corporal total, enfriamiento intravasculares a través de ECMO y enfriamiento selectivo, a través de dispositivos como el Cool Cap.
- Una de las complicaciones y/o efectos secundarios más frecuentes con la hipotermia, son las arritmias y trombocitopenia, y aunque se describe que no son clínicamente importantes, su monitoreo y control aseguran el éxito de la intervención.
- La adecuada estructuración física de las instituciones hospitalarias con los equipos tecnológicos y profesionales humanos e idóneos son factores fundamentales que intervienen en el éxito y la óptima aplicabilidad de la hipotermia terapéutica en los pacientes neonatos.
- Existen suficientes estudios como metaanálisis, ensayos, protocolos de intervención con un alto nivel de evidencia que demuestran la efectividad de la hipotermia terapéutica a corto y largo plazo en los pacientes con EHI (Nivel de evidencia IA).

REFERENCIAS

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
2. García-Alix A, Martínez Biarge M, Díez J, Gayá 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.
3. Blackmon LR, Stark AR. The Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2006; 117:942---8.
4. D. Blanco, A. García-Alix, E. Valverde, V. Tenorio, M. Vento y F. Cabañas. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1-341.e20
5. J. Primo. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II) Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día - Vol.2 - Nº.2 - 2003
6. Filippi, L., Fiorini, P., Daniotti, M., Catarzi, S., Savelli, S., Fonda, C., et al. (5 de Septiembre de 2012). Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). BMC Pediatr. 2012; 12: 144.
7. Higgins, R., Raju, T., Edwards, A., Azzopardi, D., Bose, C., Clark, R. Et al. Hypothermia and Other Treatment Options for Neonatal Encephalopathy: An Executive Summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Workshop. The journal of Pediatrics. 2011. Vol. 159
8. Shepperd S, Lewin S, Straus S, Clarke M, Eccles MP, et al. (2009) Can We Systematically Review Studies That Evaluate Complex Interventions? PLoS Med 6(8): e1000086. doi:10.1371/journal.pmed.1000086
9. Ministerio de Salud de Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal - 2013 Guía No. 07

10. Davidson J, Wassink G, Lotte G. Gunn Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy – where to from here?, *Frontiers in neurology* (2015).
11. Torres J. & Rojas C. Asfixia Perinatal. CCAP □ Volumen 9 Número 3
12. Tokuhisa T, Ibara S, Minakami M, Maede y. Outcome of infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with brain hypothermia, *The Journal Of Obstetrics and Gynaecology Researc.* (2015).
13. Celis L, Hipotermia terapéutica en asfixia perinatal, *CCAP Volumen 12 numero 2.*
14. A. García-Alix, M. Martínez, J. Arnaez, E. Valverde, J. Quero. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría – Neonatología: Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. 2008.
15. Gómez Manuel, Danglot-Banck, Cecilia, Aceves-Gómez Manuel, Clasificación de los niños recién nacidos, *Revista mexicana de pediatría*, Vol. 79 (2012).
16. Van Handel Marielle, Swaab Hanna, Vries Linda, Jonmans Marian J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Europeans Journal of Pediatrics.* Vol. 166 (2007).
17. Armstrong-Wells Jennifer, Bernard Timothy, J. Boada, Richard, Manco-Johnson Marilyn. Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. *Journal Neurorehabilitation*, vol. 26. (2010).
18. Van Handel Mariëlle, Swaab Hanna, De Vries Linda S., Jongmans Marian J., Behavioral Outcome in Children with a History of Neonatal Encephalopathy following Perinatal Asphyxia. *Journal of Pediatric psychichology.* Vol. 35. (2009).
19. Butt Khawar Tayyaba, Farooqui Rehan, Khan Ullah M. Aman. Risk Factors for Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Children. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, Vol. 18. (2008)
20. Prakesh S. Shah, Arne Ohlsson, Max Perlman. Hypothermia to Treat Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Systematic Review. *JAMA Pediatrics.* Vol. 161 (2007).
21. Martinez Claudia, Pouso Carlos, Borbonet Daniel, Bidegain Margarita, Goldberg Ronald. Neuroprotección mediante hipotermia moderada en recién nacidos con

- encefalopatía hipóxico-isquémica, Arch. Pediatr. Urug. vol.82 no.3 Montevideo (2011)
22. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al., for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005;353:1574---84
23. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD00311.
24. Dixon Brandon J, Reis Cesar, Mann Wing, Tang Jiping, Zhang John H. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Int. J. Mol. Sci. (2015)
25. John J McAuliffe MD, MBA, Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Mechanisms and Strategies for prevention and Treatment. Cincinnati Children's Hospital medical Center and University of Cincinnati. (2006)

