

**EFFECTIVIDAD DE LA HIPOTERMIA COMO MEDIDA DE NEUROPROTECCIÓN EN
PACIENTES NEONATALES CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO – ISQUÉMICA**



CORPORACIÓN UNIVERSITARIA IBEROAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN DE FISIOTERAPIA EN CUIDADO CRÍTICO

BOGOTÁ D.C.

MAYO 2016

**EFFECTIVIDAD DE LA HIPOTERMIA COMO MEDIDA DE NEUROPROTECCIÓN EN
PACIENTES NEONATALES CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO – ISQUÉMICA**



TULIA FANNY SOTAQUIRÁ SISA

SAIRA YINETH VIANA MEJIA

SARA ZULUAGA VELEZ

ASESOR

LUZ ANGELA ALEJO DE PAULA

CORPORACIÓN UNIVERSITARIA IBEROAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN DE FISIOTERAPIA EN CUIDADO CRÍTICO

BOGOTÁ D.C.

2016

TABLA DE CONTENIDO

MARCO TEORICO

1. ESCALA ATTM	14
2. ASFIXIA PERINATAL Y ENCEFALOPATÍA HIPOXICO ISQUÉMICA	16
3. ENCEFALOPATÍA HIPOXICO ISQUÉMICA (EHI)	19
3.1 FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO HIPÓXICO – ISQUÉMICO	21
3.2 DIAGNÓSTICO DE LA EHI	22
3.3 PRONÓSTICO DE LA EHI	23
4. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA	25
4.1 MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO	31
4.2 EFECTOS MULTISISTÉMICOS Y COMPLICACIONES DE LA HIPOTERMIA	34
4.3 EFECTIVIDAD DE LA HIPOTERMIA	36
CONCLUSIONES	47
5. GUIA DE PROCEDIMIENTO CLINICO PARA LA APLICACIÓN DE HIPOTERMIA CEREBRAL SELECTIVA EN RECIEN NACIDOS CON ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA (EHI) SECUNDARIA A ASFIXIA PERINATAL	49
5.1 DEFINICIÓN	49
5.2 INDICACIONES/CONTRAINDICACIONES	49
5.3 PERSONAL, EQUIPOS E INSUMOS NECESARIOS	53
5.4 TÉCNICA	54
5.5 COMPLICACIONES	60
5.6 ALGORITMO DE MANEJO	62
REFERENCIAS	94

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Nivel de evidencia – escala AATM	11
Tabla 2	Principales diferencias entre una revisión sistemática clásica y una revisión sistemática exploratoria	14
Tabla 3	Diseño del protocolo de una revisión sistemática exploratoria	15
Tabla 4	Niveles de calidad de la evidencia científica (AATM)	15
Tabla 5	Asfixia perinatal como causante de secuelas neurológicas relevantes	18
Tabla 6	Graduación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico isquémica	20
Tabla 7	Resultados de bases de datos (artículos incluidos y excluidos)	36
Tabla 8	Año de publicación	37
Tabla 9	Idioma de publicación (inglés, español, portugués)	37
Gráfico 1	Tipos de estudios	38
Gráfico 2	Nivel de evidencia – escala AATM	38
Gráfico 3	Dimensión de análisis Primaria.	40
Tabla 10	RR calculados para discapacidad y muerte	41
Gráfico 4	Dimensión de análisis: Muerte	42
Tabla 11	RR presentados para el desenlace de muerte	42
Gráfico 5	Dimensión de análisis de discapacidad	43
Tabla 12	RR calculado para la dimensión de discapacidad	43
Gráfico 6	Incidencia de parálisis cerebral	44

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, a reconocer desde las bases teóricas, el sustento científico y el impacto de su quehacer diario; teniendo en cuenta que en 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, 2010)

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, 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) se conoce como 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, conociendo de 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 tales 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. (Blando, D., 2011)

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 morbilidad (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 el grado de evidencia existente sobre la efectividad de la hipotermia como modalidad terapéutica de neuroprotección en pacientes neonatales con encefalopatía hipóxico - isquémica?.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la efectividad y grado de evidencia de la hipotermia como medida de neuroprotección en pacientes neonatales con encefalopatía hipóxico - isquémica

Objetivos Específicos:

- Determinar la precisión de las estimaciones del efecto que tiene la hipotermia entre diferentes estudios que analizan las mismas variables y el estudio de la consistencia entre distintos niveles de la variable exposición.
- Valorar la calidad de la metodología empleada en cada una de las investigaciones y ofrecer un esquema a seguir en un futuro para el manejo de estos pacientes con hipotermia.
- Describir el impacto y/o complicaciones de la hipotermia en el cuidado cardiorrespiratorio del paciente neonatal.
- Reconocer la efectividad y pronóstico de la hipotermia como modalidad terapéutica en términos de discapacidad.

METODOLOGÍA

La presente investigación es una revisión sistemática exploratoria, bajo la metodología propuesta por Manchado (2011). Para ello se revisaron las bases de datos de: BVS, Cochrane, Pubmed, Ebsco y Science Direct, indagando sobre los efectos en términos de muerte y discapacidad en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica.

Los términos MeSH y ecuaciones de búsqueda utilizados fueron:

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

Durante la búsqueda se incluyeron diferentes tipos de estudios: Revisión sistemática, metaanálisis, cohortes, descriptivos, estudios de caso – control, ensayo clínico aleatorizado, observacional, entre otros.

Se seleccionaron los artículos disponibles de enero 2005 hasta mayo de 2016, 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 realizó a partir de escala propuesta por la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (AATM) de la Generalitat de Catalunya, la cual indaga por la fuerza de la evidencia, el tipo de diseño y condiciones de rigurosidad científica (Tabla 1). Esta escala califica IX niveles de evidencia dando un calificativo de adecuado hasta pobre en la fuerza de evidencia (J. Primo, 2003)

Tabla 1: Niveles de calidad de la evidencia científica (AATM)

Nivel	Fuerza de la evidencia	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	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
II	Adecuada	ECA de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Buena a regular	ECA de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
IV	Buena a regular	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
V	Regular	Ensayo retrospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
VI	Regular	Estudios de cohorte	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
VII	Regular	Estudios de casos y controles	Multicéntrico Calidad del estudio
VIII	Pobre	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: Vigilancia epidemiológica Encuestas Registros Bases de datos Comités de expertos Conferencias de consenso	Multicéntrico
IX	Pobre	Anécdotas o casos únicos	

(ECA: ensayo controlado aleatorizado)

Fuente: Primo J. (2003) Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día. Vol 2 (2):39-42.

Los criterios de inclusión fueron estudios con población de recién nacidos a término (Edad gestacional ≥ 36 semanas), investigaciones que reportaran la efectividad o el impacto de la aplicación de la hipotermia en este grupo etéreo, con variables tales como muerte, trastornos en el neurodesarrollo como parálisis cerebral y alteraciones neurosensoriales. Y las dimensiones de análisis globales fueron la efectividad en términos de mortalidad y discapacidad.

La información se recopiló en una matriz bibliométrica diseñada por la autoras del estudio donde se detalló la revisión de cada uno de los artículos encontrados basado

en las las dos grandes dimensiones de análisis: la correlación entre mortalidad y discapacidad y de forma secundaria el análisis por separado de la mortalidad y la discapacidad. De todas maneras se revisó a fondo la metodología en la aplicación de la hipertemia y sus resultados más relevantes en términos de seguimiento y repercusiones neurologicas más notorias.

CRONOGRAMA 2015-2016

	Sep 2015	Oct 2015	Nov 2015	Dic 2015	Ene 2016	Feb 2016	Mar 2016
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 (Primo J., 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 2

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 3

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 4

Niveles de calidad de la evidencia científica (AATM)

Nivel	Fuerza de la evidencia	Tipo de estudio	Condiciones de rigurosidad Científica
I	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
II	Adecudado	ECA de muestra grande	
III	Buena a regular	ECA de muestra	Evaluación del poder estadístico multicentrico Calidad del estudio

IV	Buena a irregular	pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
V	Regular	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
VI	Regular	Ensayo retrospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
VII	Regular	Estudios de cohorte	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
VIII	Pobre	Estudios de casos y controles	Multicéntrico Calidad del estudio
IX	Pobre	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos Vigilancia epidemiológica Encuestas Registros Bases de datos Comités de expertos Conferencias de consenso	Multicéntricos
		Anécdotas 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 (García, 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 postérmino: 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 señalado 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 en sí mismo, sólo definen una situación de riesgo. Desde el punto de vista pediátrico, los indicadores tradicionales utilizados 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).

García-Alix *et al*, 2008, afirman que:

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 4).

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 5

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 discinética.

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.

Modificado de: Alastair MacLennan for the international Cerebral Palsy Task Force. BMJ 1993; 319:1054-1059.

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 5). 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 (Vannucci, 1990). 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. 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 6

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	Hipotonía 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	Hipotonía global > distribución proximal superior	
Respuestas motoras	Disminuidas pero de calidad normal	
Reactividad	ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles	
SEVERA	A	B
Capacidad para despertar	Coma o estupor severo	Signos disfunción del tallo cerebral
Tono muscular	Hipotonía global	
Respuestas motoras	Ausentes o estereotipadas, convulsiones o estado epiléptico.	
Reactividad		

Fuente: García A., Martínez M., Arnaez J., Valverde E., Quero J. (2008). Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría – Neonatología*.

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.

3.1 FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO HIPÓXICO – ISQUÉMICO:

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 de una despolarización celular hipóxica y rápido agotamiento energético. Tras la reperfusión, hay una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro conocida como fase latente, sin embargo, puede haber nuevamente deterioro del metabolismo, conocido como fase de fracaso energético secundario (D. Blanco et al, 2011).

Durante el inicio de la fase de fracaso energético secundario hay hiperperfusión cerebral que contrasta con el fallo progresivo del metabolismo secundario, que establece también una estrecha relación con el daño histológico, lo cual se puede relacionar estrechamente con la gravedad de la discapacidad posterior. El déficit durante esta etapa da lugar a un fracaso para mantener los gradientes iónicos transmembrana, desencadenando una serie de respuestas bioquímicas que llevan a apoptosis neuronal (D. Blanco et al, 2011).

Entre las respuestas bioquímicas 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 mitogenos 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 hipóxico 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.

3.2 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 (Blanco D., 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 (ti-T2); su valor diagnóstico es superior al de la US y TC.

3.2 PRONÓSTICO DE LA EHI

La encefalopatía hipóxica 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 ecefalopatía leve muestran un desarrollo sin dificultades en el aprendizaje ni en las demás funciones psicomotoras, 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).

En general se ha observado que el sitio y la severidad de la lesión condicionan la severidad y pronóstico en la HIE, es así que cuando hay daño gangliotalámico, la secuela más importante es la parálisis cerebral (PC), observándose en un 50 a 75 % de los pacientes que presentan esta lesión. El tipo de PC más frecuente en estos pacientes es la PC discinética, que se acompaña en un porcentaje significativo de casos de alteraciones oromotoras que producen dificultades en la alimentación y en el lenguaje hablado. El daño gangliotalámico se ha asociado también con déficits motores menores en ausencia de PC en la edad escolar (Van Kooij B., 2010). Los niños con lesión aislada en la corteza y sustancia blanca tienen un pronóstico mucho más favorable desde el punto de vista motor. El riesgo de PC en estos niños es inferior al 10% y además en la mayoría de los casos el trastorno motor es leve y permite una deambulaci3n independiente. (Martínez M., 2014)

El pronóstico de los pacientes 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 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 hipóxico 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

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).

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. (Blanco D., 2011)

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 selección 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) (Blanco D. 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 última 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 denominando el método de intervención por excelencia para el tratamiento de la EHI, sin embargo existen medicamentos coadyuvantes como medidas neuroprotectivas, entre estos se encuentran (Dixon et al, 2015):

- 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 días 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 48 – 72 horas (Blackmon et al, 2006). Se conocen dos métodos de enfriamiento, el enfriamiento corporal total y en el enfriamiento selectivo de la cabeza, protocolos que contemplan el enfriamiento sistémico 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. De igual forma, se reconocen dos tipos de enfriamiento corporal total, 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 (Garcia, et al 2009).

El método de enfriamiento intravascular con ECMO ha sido utilizado en pacientes que requieren soporte cardiopulmonar debido a la circulación fetal persistente, mientras que el método de enfriamiento de la superficie corporal se utiliza siempre y cuando el paciente evidencie estadio cardiopulmonar estable. el seno yugular interno (vena cefálica) se mantiene entre 34 ° C y 35 ° C.

El enfriamiento selectivo, a través del Cool Cap ®, 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; proporcionando la neuroprotección y reduciendo al mínimo los efectos secundarios debido a la hipotermia, este sistema proporciona además una ventaja diagnóstica y de tratamiento, al ser usada en conjunto con 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 repercutirán directamente sobre nuestro quehacer como fisioterapeutas, como por ejemplo:

- Frecuentemente tiene tendencia a la bradicardia, que, en general, no tiene repercusión hemodinámica; la frecuencia cardíaca (FC) disminuye 14 latidos/minuto por cada grado centígrado que baja la temperatura (Celis, 2013).
- 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 administración de oxígeno, por lo que se aplicaran de acuerdo con las necesidades del paciente. Casi todos los niños requieren inicialmente apoyo ventilatorio y pueden requerir ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico. Se recomienda mantener una PCO_2 41-51 mmHg (Celis, 2013).
- Es conveniente procesar e interpretar los gases arteriales o arteriovenosos, ajustado a la temperatura del paciente, pues la presión parcial de CO_2 disminuye en un 4% por cada grado centígrado que baje en el paciente. Además, la curva de disociación de hemoglobina está desviada a la izquierda. Por lo tanto, considerar normoxemia con PaO_2 60- 95 mmHg con saturación entre el 90 y 94%. Si hay hipoxemia severa (el paciente requiere $FIO_2 > 80\%$), 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, 2013)
- 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, garantizando una adecuada ventilación y oxigenación en el paciente neonatal.

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, efectos neurológicos como convulsiones, sepsis, oliguria (producción de orina $<1 \text{ ml / kg / h}$), insuficiencia renal, representada en 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 $<47 \text{ mg / dl}$) o hipopotasemia ($<3,5 \text{ mEq / L}$). (Prakesh S., 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 RESULTADOS:

Se realizó la búsqueda bibliográfica en 8 bases de datos: PUBMED, SCIELO, REDALYC, DIALNET, BSR, BBS, COCHRANE, Y SCIENCE DIRECT; de donde se obtuvieron 200 resultados, de los cuales a partir de la lectura de los títulos y resúmenes se incluyeron 119 artículos, que se consideraron pertinentes para la investigación. Se obtuvo el documento completo y se seleccionaron 50 artículos (Tabla 7), que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y constituyeron la matriz para la elaboración de este documento.

Tabla 7. Bases de datos revisadas

BASE DE DATOS	ARTICULOS INCLUIDOS	ARTICULOS EXCLUIDOS
PUBMED	11	21
SCIELO	5	7
REDALYC	2	8
DIALNET	4	8
BSR	4	5
BVS	1	3
COCHRANE	7	10
SCIENCE DIRECT	16	8
TOTAL	50	70

Fuente: Elaboración propia (2016)

Es importante señalar que la mayoría de la evidencia incluida en la matriz estudiada para la presente investigación se obtuvo de SCIENCE DIRECT, a pesar de que la mayor cantidad de publicaciones filtradas en la búsqueda preliminar se obtuvieron de PUBMED en donde se encuentran el 27% de los 200 artículos revisados.

En la evaluación de la información se pudo identificar, que la mayoría de las publicaciones se obtuvieron del año 2012 hasta el presente, con 34 documentos de los 50 evaluados, siendo el año de mayor publicación el 2015 con el 30% de los artículos (Tabla 8).

Tabla 8. Año de publicación

AÑO	CANTIDAD
2001	1
2003	1
2005	2
2007	3
2008	1
2009	2
2010	4
2011	2
2012	3
2013	7
2014	5
2015	15
2016	4

Fuente: Elaboración propia (2016)

Se puede establecer además que el idioma en el que más se publicaron los artículos es en inglés, con un 64% del total de publicaciones. (Tabla 9). Se destaca un artículo publicado en portugués, que fue seleccionado por la fuerza de la evidencia y contribución que realizaba a los resultados del presente estudio.

Tabla 9. Idioma de publicación

Inglés	Español	Portugués
32	17	1

Fuente: Elaboración propia (2016)

A la hora de analizar, clasificar y evaluar el tipo de evidencia a través de la escala AATM, la cual indaga por la fuerza de la evidencia, el tipo de diseño y condiciones de rigurosidad científica (Primo, 2003), se encontró que del total de artículos incluidos, la mayor evidencia era de revisiones sistemáticas correspondiente al 36%, seguida por el 18% de estudios controlados aleatorizados y el 16% de estudios descriptivos (Gráfico 1). Se identifica además, que hay un 54% de literatura con fuerza de la evidencia considerada como adecuada, un 16 %

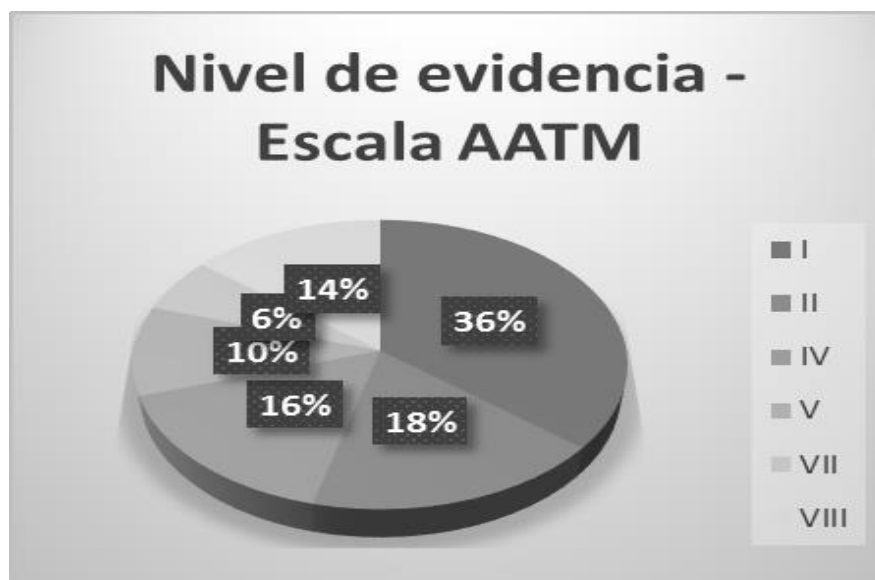
considerada buena a regular, 16% considerada regular y el 14% es considerada como pobre (Gráfico 2).

Gráfico 1. Clasificación del tipo de estudio



Fuente: Elaboración propia (2016)

Gráfico 2. Niveles de evidencia según la escala AATM



Fuente: Elaboración propia (2016)

En cuanto a las dimensiones de análisis, se encontró un hallazgo común en el cual se estableció como resultado primario: la correlación de muerte y/o discapacidad y resultados secundarios como son muerte y discapacidad por separado; esta última dimensión contemplaba alteraciones en el neurodesarrollo, alteraciones conductuales, alteraciones neurosensoriales, entre otras. Se logra identificar además que en el 46% de los documentos se especificó el tiempo al cual se realizaban los seguimientos de las dimensiones de análisis, los cuales correspondían a los 10 y 17 días, a los 12, 18, 22 y 24 meses y/o a los 6-8 años, evidenciándose que el mayor grupo de estudio correspondió a los 18 meses con el 36% del total de seguimientos; desafortunadamente, el seguimiento a edades mayores ha sido menor representado en el 9% de los estudios en los que se especificó las edades de seguimiento (22/50). Se encontró además, las baterías de evaluación usadas en los seguimientos, siendo la más utilizada la GMFCS (Gross Motor Function Classification System), Bayley II, Bayley III, escalas WeeFim, la NNNS (The NICU network neurobehavioral scale), escala Wechsler, entre otras.

Dentro de estos estudios se identifican criterios de inclusión homogéneos y estrictos que incluyen la edad gestacional ≥ 35 semanas (criterio establecido para nuestra revisión), EHI moderada a severa (que en la mayoría de los casos se evaluaba a través de escala de Sarnat), evidencia de hallazgos neurológicos como alteración del tono, los reflejos y postura, acidemia metabólica en la primera hora de vida, Apgar ≤ 5 (+1) a los 10 minutos o necesidad de mantenimiento de medidas de reanimación a los 10 minutos de vida. Con respecto a los criterios de exclusión, el 46% de los estudios no reporta información frente a esta variable, mientras que 23 de los estudios definen las anomalías congénitas como contraindicación para la hipotermia. Otros criterios de exclusión incluyen peso corporal < 1800 gr (7/50), edad mayor de 6 horas después del nacimiento (7/50), sepsis, corioamnionitis, coagulopatía, requerimiento de concentraciones de oxígeno mayor a 60%, VAFO o ECMO (1/50).

La exposición a la hipotermia, después de seleccionados los pacientes de acuerdo a los criterios anteriormente mencionados, era realizada en las primeras 6 horas de vida a través de medios pasivos o instrumentos eléctricos: con enfriamiento total corporal cuya temperatura objetivo era 33.5°C, o a través de enfriamiento selectivo de la cabeza, en donde la temperatura objetivo era de 34°C. El enfriamiento y recalentamiento se hacía en 0.5°C por hora, y el mantenimiento en hipotermia (a excepción de 1 estudio) era de 72 horas. La medición de la temperatura en el 100 % de los estudios se realizaba a nivel rectal.

Dimensión de análisis: correlación muerte y discapacidad:

La dimensión de análisis primaria fue reportada como una variable compuesta, por la estrecha relación entre la severidad de la EHI y la aparición de un desenlace negativo como son la muerte o una situación de discapacidad. En términos cualitativos, el 100% de las investigaciones reportan beneficios del tratamiento con hipotermia y en términos cuantitativos en el 12% de los estudios, se evidencia una menor incidencia en la aparición de resultados negativos en el grupo expuesto con respecto al grupo control, como se puede observar en el Gráfico 3.

Gráfico 3. Dimensión de análisis Primaria.



Fuente: Elaboración del propia (2016)

Esta dimensión compuesta también fue presentada en riesgo relativo (definida como la proporción entre el riesgo de la población expuesta con respecto a la población no expuesta) en 6 documentos, correspondiente a el 12% de los estudios donde se observa una asociación importante entre mayor supervivencia sin secuelas neurológicas con el uso de la hipotermia (Tabla 10).

Tabla 10. RR calculados para discapacidad y muerte.

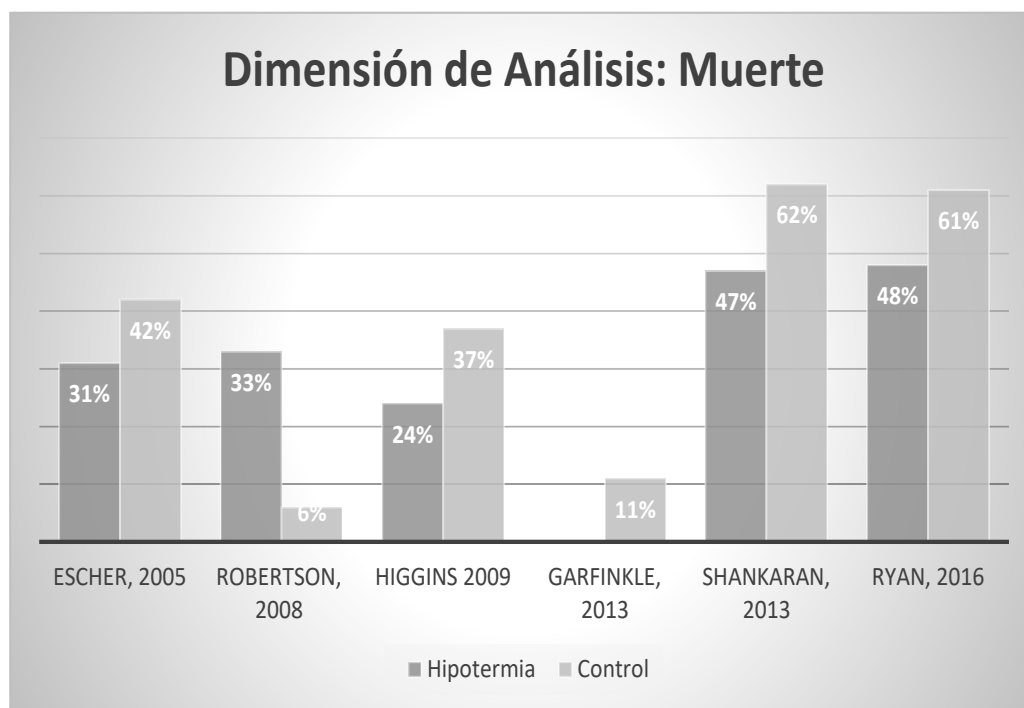
Estudio	RR
Azzopardi. 2009	0.86
Jacobs. 2013	0.75
Mohamed. 2013	0.76
Shankaran. 2014	0.75
Shankaran. 2014	0.78 **
Rossow. 2015	0.46

Fuente: Elaboración propia (2016)

Dimensión de análisis: muerte

La muerte, evaluada en cualquiera de los tiempos mencionados anteriormente (17 días, 12, 18, y 24 meses, y a los 6 a 7 años) mostró un comportamiento similar al de la dimensión primaria, pues en el 85% de los documentos se establece una asociación de forma cualitativa a un mejor resultado y mayor supervivencia en los pacientes expuestos a hipotermia, de igual manera el 12% de los resultados obtenidos a nivel cuantitativo (Gráfico 4) apoyan esta teoría. Se identifica también que en 14% de los estudios existe un RR en un rango de 0.6 a 0.75, reforzando el efecto positivo de la hipotermia sobre las secuelas en la EHI. (Tabla 11). Un hallazgo importante en los seguimientos a 10 y 17 días, lo constituyó una mayor mortalidad en el grupo de hipotermia.

Gráfico 4. Dimensión de análisis de muerte



Fuente: Elaboración propia (2016)

Tabla 11. RR presentados para el desenlace de muerte

Estudio	RR
Tarnow. 2007	0,75

Higgins. 2009	0.68
Ballot. 2010	0.66
Mohamed. 2013	0.67
Jacobs. 2013	0.75
Shankaran. 2014	0.75
Rossow. 2015	0.63

Fuente: Elaboración propia (2016)

Dimensión de análisis: Discapacidad

Otra dimensión de análisis correspondió a la discapacidad, evaluada en los estudios en términos de motricidad fina, motricidad gruesa, atención, cognición, alteraciones sensoriales y principalmente parálisis cerebral. Aunque no todos los reportes son de tipo cuantitativo, se puede apreciar que el pronóstico y las secuelas son menores en el grupo de hipotermia, (Gráfico 5) es así como el 10% de la evidencia revisada a través del seguimiento y aplicación de baterías de evaluación mencionadas anteriormente (GMFCS, Bayley, etc), confirma lo que de forma cualitativa describen la totalidad de los artículos revisados para la presente investigación. Se puede encontrar además que el riesgo relativo se encuentra en un promedio de 0.68 (Tabla 12) cuando las variables de enfriamiento son sistemáticas y se recurre a métodos como lo son el enfriamiento total o selectivo.

Gráfico 5. Dimensión de análisis de Discapacidad



Fuente: Elaboración del propia (2016)

Tabla 12. RR calculado para la dimensión de discapacidad

Estudio	RR
Rossmery. 2005	0.68
Azzopardi. 2009	0.67
Ballot. 201	0.60
NICHD	0.68
Cochrane. 2013	0.77
Shankaran. 2014	0.68

Fuente: Elaboración del propia (2016)

Aunque se describe la parálisis cerebral como una de las secuelas más importantes de la EHI, Rosemery, 2005; Higgins, 2009; Garfinkle, 2013 y Ryan, 2016 muestran como la hipotermia, reduce las posibilidades de desarrollar este trastorno, reduciendo así los índices de discapacidad, con diferencias significativas entre los grupos de hipotermia y control (Gráfico 6).

Gráfico 6. Incidencia de parálisis cerebral



Fuente: Elaboración del propia (2016)

Otros resultados obtenidos están asociados al nivel y el pronóstico en la EHI, Salgado, 2012; Coleman et al, 2013; Martínez, 2014 y Massaro, 2015, describen como el sitio de la lesión, que generalmente es el tálamo, ganglios basales, sustancia blanca o corteza, determinan la evolución y secuelas de esta entidad.

5 DISCUSIÓN

Después de realizar esta revisión de artículos de las 8 bases de datos: pubmed, scohobs, ScienceDirect, BVS, Cochrane entre otras, se han logrado reunir una serie de investigaciones que se han realizado con el fin de demostrar los beneficios de la hipotermia terapéutica como medida de neuroprotección

aplicada a los recién nacidos en sus primeras horas de vida, los resultados que arrojan estos datos indican una disminución importante en los índices de mortalidad y discapacidad en el neurodesarrollo de los recién nacidos con EHI moderada o grave, tanto la hipotermia selectiva como la corporal total. De los 50 artículos revisados en busca de información basada en la evidencia; en su mayoría, en los diferentes tipos de artículos encontrados se evaluaron dos variables a un periodo de tiempo en su mayoría de 2 años de seguimiento; de los estudios revisado en las diferentes bases de datos, a nivel de mortalidad se evidencia un riesgo relativo en un 10%, también se demuestra disminución en la presencia de discapacidad a largo plazo mostrando asociación entre mayor supervivencia sin secuelas neurológicas con el uso de la hipotermia ayudando significativamente una mejor calidad de vida a futuro para los pacientes tratados con hipotermia inducida.

La hipotermia terapéutica reduce significativamente la mortalidad y morbilidad asociada a la encefalopatía, obteniendo mejores resultados en la EHI moderada al aplicarse en las primeras 6 horas de vida (Eicher. Et al, 2005; Azzopardi, 2009; Higgins, 2009; Pfister, 2010; Shankaran 2013,2014). En los recién nacidos que se diagnostica parálisis cerebral el nivel y el pronóstico de la EHI depende del sitio de la lesión que generalmente se encuentra en el tálamo, los ganglios basales, la sustancia blanca o la corteza, en la EHI leve el pronóstico es bueno, con riesgo de problemas de aprendizaje y conductuales. En la EHI leve/moderada, existe un riesgo de PC de 10–15%, con riesgo en alteraciones motoras finas, problemas de aprendizaje y conductuales. En la EHI moderada, hay un riesgo cercano al 25–75%, con probabilidad de trastornos de alimentación y comunicación, alteraciones visuales y riesgo de epilepsia. En la EHI grave, existe la probabilidad de PC de moderada a graves en el 90% de los casos, con mayor frecuencia en los trastornos de alimentación, comunicación, alteraciones visuales, microcefalia y epilepsia. (Martínez M., Blanco D., García A., S. et al 2014). Es así como los resultados ratifican la efectividad de la hipotermia con hallazgos como RR de 0.66 para retraso en el desarrollo, RR de 0.56 para ceguera y RR de 0.64 para sordera.

Garfinkle J. et al (2013) en su estudio arroja resultados de discapacidad definida como resultado adverso, fue evaluada a través de tres variables como PC, retraso global del desarrollo (GDD), que comprendía el retraso significativo en dos o más áreas del desarrollo: función motora gruesa o fina, el habla y el lenguaje, la cognición, personal-social, y actividades de la vida diaria; y presencia de epilepsia. Es así como el 37% de los lactantes de control tuvo un resultado normal (ausencia de resultado adverso), comparado con el 85% de los niños expuestos a hipotermia.

Rosemary D. Higgins MD. (2005). Realiza una investigación exploratoria con un seguimiento a los 24 meses de vida de los recién nacidos en los cuales se encontraron resultados de discapacidad como: parálisis cerebral se observó en 15 de los 78 niños (19%) en el grupo de hipotermia en comparación con 19 de 68 (30%) en el grupo de control y de mortalidad: 55% (59/108) de los recién nacidos asignados a la cabeza de enfriamiento murieron o tuvieron una discapacidad grave a los 18 meses.

Zubcevic S. et al. (2015). En su estudio prospectivo obtiene los siguientes resultados de mortalidad: Cuatro niños (16%) murieron, fueron registrados en los primeros seguimiento a la edad de 3-6 meses, mientras que los resultados de discapacidad muestra categorías de desarrollo de la comunicación normal en el 58,8%, 70,6% en la solución, personal-social en el 64,7%, motora gruesa en el 64,7% de problemas y la motricidad fina en el 35,3%. Tercera evaluación se realizó en 14 pacientes: categorías de desarrollo de la comunicación fueron normales en el 64,3%, la resolución de problemas en el 71,4%, personal-social en el 57,1%, motora gruesa en el 64,3%, y la motricidad fina en el 42,9%.

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.
- Es necesaria la construcción de nuevos estudios controlados aleatorizados, donde se realice seguimiento a edades mayores a los 2 años, por el impacto a nivel escolar de las alteraciones a nivel motor, sensorial y cognitivo, secundario a la EHI.
- 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 intravascular 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 optima 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).

- Aunque hay pocos seguimientos realizados a edades mayores a 24 meses, se puede evidenciar el buen pronóstico asociado al uso de la hipotermia terapéutica, condición que además puede fijar un punto de partida para la elaboración de programas de intervención y/o rehabilitación en los paciente expuestos a esta terapéutica.

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 Children, 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 diagnóstico 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 mascara 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**

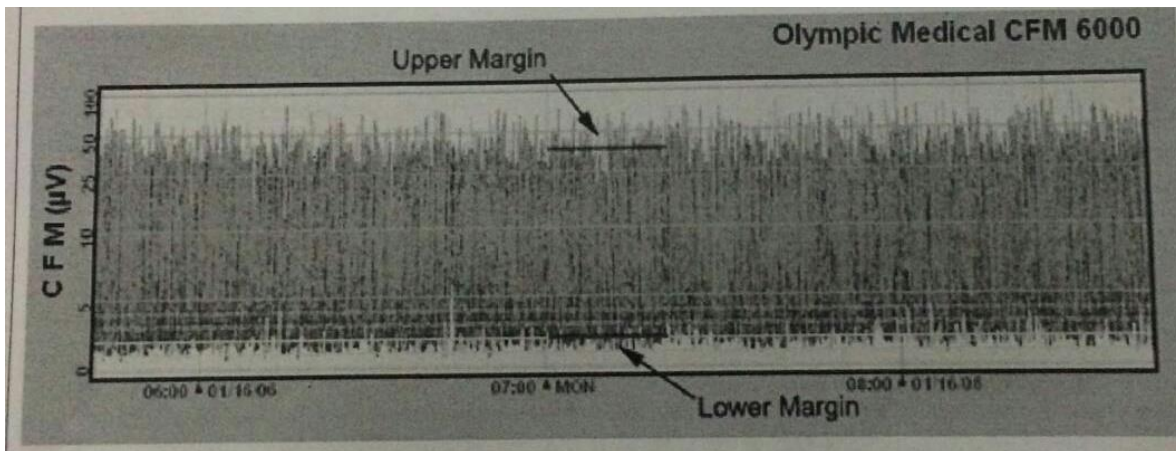
Si el recién nacido está bajo efectos de relajación, asuma una evaluación anormal del criterio (B) y proceda con el criterio (C).

(C) Realizar un electroencefalograma de amplitud de monitor de función cerebral (CFM u OBM) por al menos 20 minutos, en donde se demuestre una anormalidad 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 anormalidad 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.

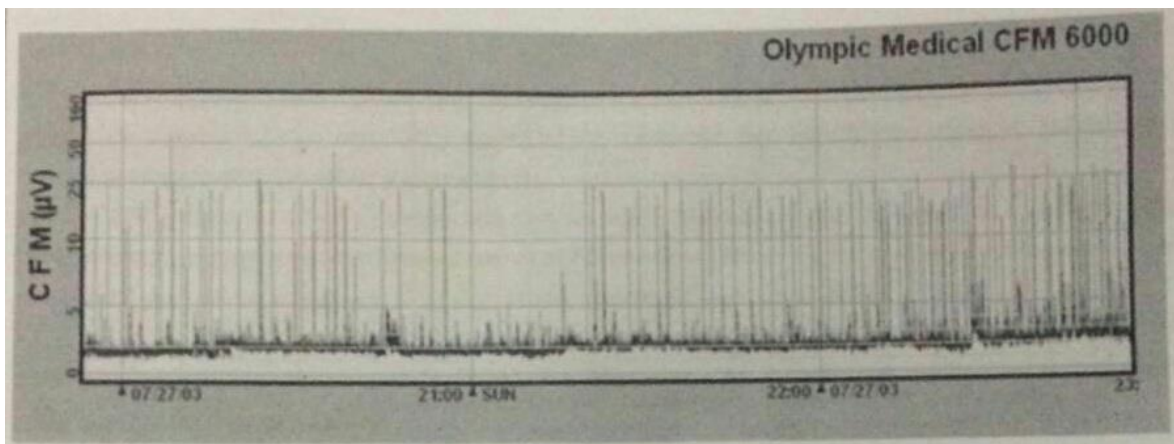
A continuación mostramos los patrones de aEEG más frecuentes con los cuales podemos tomar decisiones.

Moderadamente anormal (Puntuación 2)



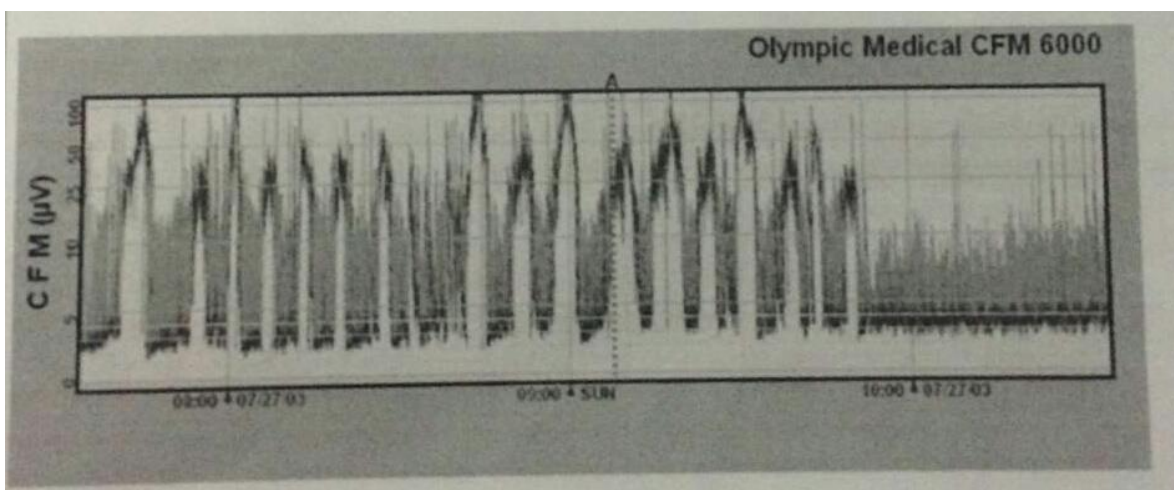
- No se determina ciclo de sueño
- Mayor de > 10 micro voltios y < 5 micro voltios
- Incremento de la variabilidad (El trazo es grande y amplio)

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 pronóstico

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 anomalías 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 diagnósticas 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
 - *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.
 - 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

- *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.

- *Manejo Nutricional*

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

- *Manejo de las convulsiones:*

- Si se presentan convulsiones: Fenobarbital 20mg/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 20mg/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 10mg/k/dosis cada 24 horas.

- Si las convulsiones persisten considerar otros medicamentos como las benzodiacepinas en infusión continua, el objetivo es suprimir las convulsiones en el EEG.
- *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.
- *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
 - Vía 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 pronóstico (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.

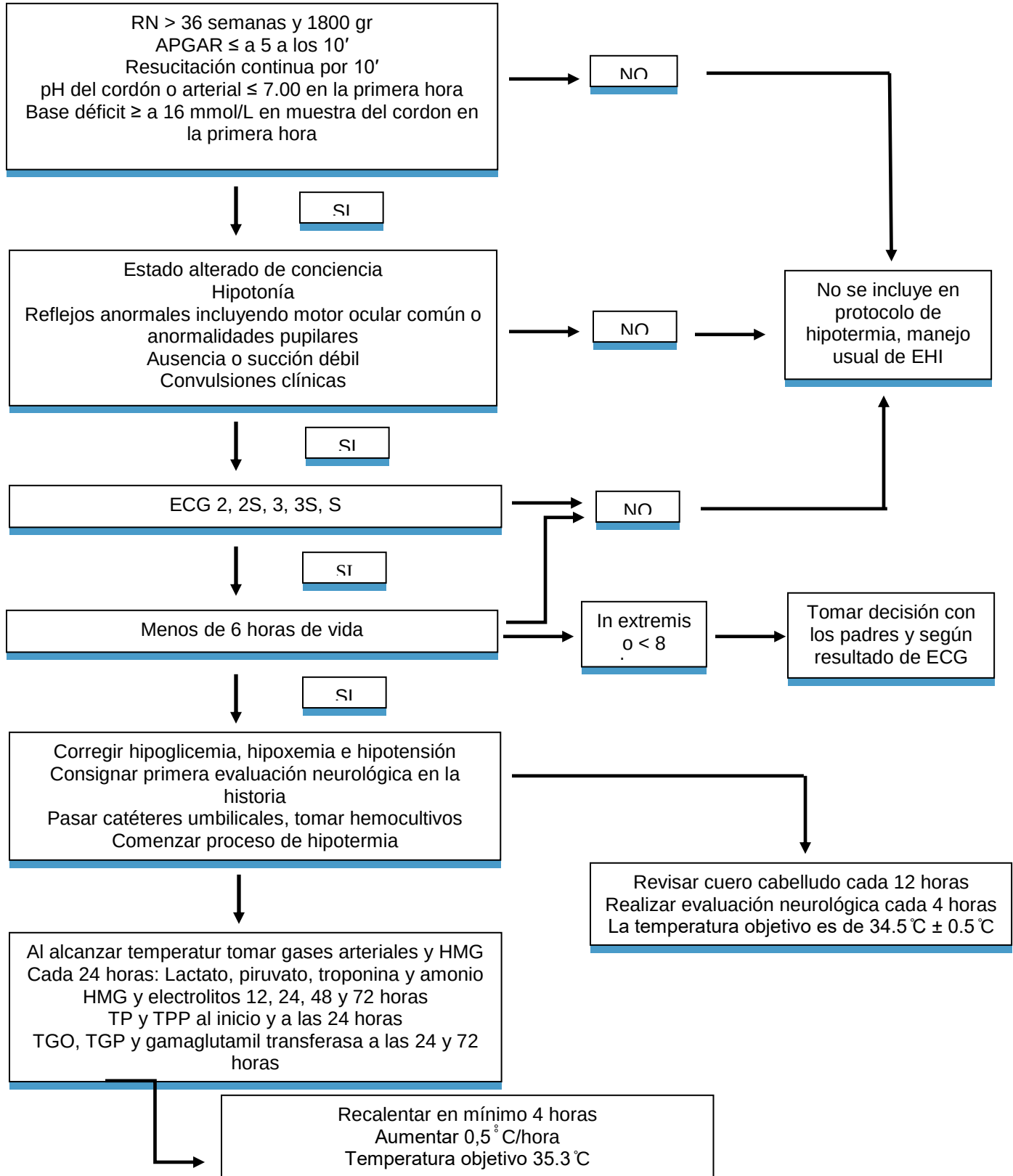
- *Recomendaciones y políticas para el transporte*
- Con la sola evaluación clínica que muestra un paciente susceptible a remisión debe iniciarse el proceso para el transporte, no requiere esperar gases, rayos x, TAC, autorizaciones, etc.
- El transporte de estos pacientes se considera una emergencia, 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 ensombreceer 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



ESTUDIO	NUMERO DE PACIENTES		TIPO DE DOCUMENTO	IDIOMA	PERIODO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	RESULTADOS	
	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPUESTO						MORTALIDAD	DISCAPACIDAD
Moderate Hypothermia in Neonatal Encephalopathy: Efficacy Outcomes Eicher et al <i>Pediatric Neurology</i> , 2005. 32 (1) , pp. 11-17.	33	32	ECA	Ingles	Seguimiento a 12 meses	1.Edad ≥ 35 ss 2.Peso al nacer ≥ 2000 g 3. < 6 horas después del nacimiento o evento hipóxico-isquémico 4. Un signo clínico y dos hallazgos neurológicos de hipoxia-isquemia. a.Signos clínicos: pH del cordón de gas 7.0 o déficit de base>13 *Apgar ≤ 5 a los 10 minutos *Reanimación después de 5 minutos, con bradicardia fetal < 80 lpm por 15 minutos *Evento hipoxico isquémico con desaturación de O2 < 70% o presión arterial <35 mm Hg durante 20 minutos. b.Hallazgos:postura, convulsiones, disfunción autonómica, alteración del	1.Sepsis clínica, 2.Corioamnionitis materna 3.Peso o perímetro cefálico menor de percentil 10 para la edad de gestación 4.Anormalidades congénitas	Resultado primario, combinación de muerte o discapacidad grave, se obtiene mejor resultado en hipotermia 52% Vs el grupo control 84%	Diez hipotermia (10/32, 31%) y 14 normotermia (14/33, 42%) pacientes muerto Las puntuación motoras bajas (identificada a través de Escalas Bayley II < 70) fue de 64% en el grupo control vs 24% en el grupo expuesto.

						tono, reflejos o estado de conciencia.			
Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. <i>Lancet</i> 2008; 372 (9641):801–3.	15	21	ECA	Inglés	Seguimiento a los 17 días	1. edad gestacional ≥ 37 ss 2.Requerimiento de reanimación 3. Apgar < 6 a los 5 minutos de vida 4. Evaluación neurológica anormal (> 5 en escala de Thompson)	1. Apnea o cianosis, arresto cardíaco durante más de 10 min después del nacimiento 2. Peso al nacer inferior a 2 kg	Antes de la alta hospitalaria hubo una mortalidad del 33% en los paciente con hipotermia frente al 6% en el grupo control	Examen neurológico anormal al día 17, fue del 66% de un total de 12 paciente evaluados dle grupo expuesto, frente a un 80% de 5 pacientes evaluados.
Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy Azzopardi D. Et al N Engl J Med	162	163	ECA	Inglés	Seguimiento a los 18 meses	1. ≥ 36 semanas de gestación 2. Apgar <5 a los 10 minutos después del nacimiento. 3.Necesidad continua de reanimación a los 10 minutos después del	1. > de 6 horas de vida 2. Anomalías cromosómicas	Resultado primario de muerte o discapacidad: 45% en el grupo expuesto a hipotermia, frente al 53 % del grupo control. (RR: 0.86)	Los recién nacidos en el grupo expuesto tuvieron una mayor tasa de supervivencia

2009;361:1349-58.						nacimiento 4. pH <7,0 o base déficit> 16 mmol / L 5.EHI moderada a severa: caracterizada por letargia, estupor o coma o hipotonía 6.Reflejos anormales 7. Ausencia o succión débil 8. convulsiones clínicas			sin anomalías neurológicas 44% Vs 28% (RR: 1,57; IC del 95%). Entre los supervivientes, la hipotermia dio lugar a la reducción de riesgos de parálisis cerebral (RR: 0,67; IC del 95%) y esta relacionada con mejores puntuaciones en Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil II y GMFCS
Hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy in infants ≥ 36 weeks R.D. Higgins, S. Shankaran / Early Human Development 85 (2009) S49–S52			Revisión	Inglés	Seguimiento a los 22 meses	≥ 36 semanas de gestación; una puntuación de Apgar <5 a los 10 minutos después del nacimiento o una necesidad continua de reanimación a los 10 minutos después del nacimiento; o un pH <7,0 o base déficit> 16 mmol / L en la sangre umbilical o muestra de sangre venosa dentro de 60 min de nacimiento; y un Sarnat modificado la puntuación más criterios de EEG de amplitud integrada (aEEG) compatibles con un diagnóstico de HIE moderada a severa		Cool cap: Resultado primario en términos de muerte o discapacidad grave : 55% grupo expuesto vs 66% en los controles. NICHD: En 18-22 meses de edad, el resultado primario – muerte o discapacidad moderada o grave - era del 44% vs 62% . Muerte 24% en el grupo de hipotermia vs 37% en el grupo control murieron (RR: 0,68). No hubo aumento en la discapacidad grave entre los supervivientes, resultando una tasa de parálisis cerebral de 19% vs 30% (RR : 0,68). Estudios complementarios TOBY, Cool Cap y ICE, muestran beneficios que estan en fase final de estudio.	
Outcomes of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates Treated with	1214		Revisión	Inglés	Seguimiento a los 18 meses	36 semanas de edad gestacional, acidosis grave o depresión nacimiento, encefalopatía moderada o grave, e inicio de hipotermia en las primeras	Neonatos con edad superior a 6 horas, alteraciones congénitas y neonatos con	Resultado primario (muerte o discapacidad) RR de 0.76. Muerte RR 0.75 Discapacidad severa RR 0.68	

Hypothermia Shankaran S. Clin Perinatol 41 (2014) 149–159					Seguimiento a los 6 – 7 años	6 horas de vida.	RCIU severo.	A pesar de que el crecimiento entre los niños del grupo control y el grupo expuesto es similar, existe una estrecha asociación con los resultados obtenidos a los 18 meses, con evaluaciones realizadas a través de escalas como la WeeFim, pruebas de IQ, Escala Wechsler de Inteligencia para Niños IV (WAIS), entre otras. Los niños del grupo control siguen teniendo un mayor riesgo de muerte o discapacidad a los 7 años. Resultado primario (muerte o IQ menor de 70) RR 0.78, Muerte RR 0.66
Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopath Silveira RC, Procianoy RS. J Pediatr(Rio J). 2015;S91:78---83.			Revisión	Inglés	Seguimiento a los 18 meses	Gases arteriales con evidencia de asfixia; pH $\leq$ 7.0 y BE < -16. Historia de evento perinatal agudo (desprendimiento de la placenta, prolapso del cordón) o puntuación de Apgar $\leq$ 5 en el minuto 10 o requerimiento de ventilación mecánica después de 10 minutos. Signos de encefalopatía antes de las primeras 6 horas de vida: convulsiones, nivel de conciencia, actividad espontánea, la postura, el tono y reflejos.	RN mayores de 6 horas, , anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas mayores y antecedente de RCIU	La hipotermia reduce significativamente la mortalidad y morbilidad asociada a la encefalopatía, observándose mejores resultados en EHI moderada, cuando la intervención se hace en la ventana terapéutica comprendida en las primeras 6 horas de vida, sin encontrar mayores beneficios en la hipotermia a través de enfriamiento corporal total o enfriamiento selectivo.
Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica Martínez M., Blanco D., García			Estudio de cohorte prospectivo	Español				En todos aquellos niños en los que durante el seguimiento se diagnostica PC, es necesario establecer el tipo, la distribución y el nivel funcional mediante el GMFCS. El nivel y el pronóstico en la EHI depende del sitio de la lesión, que generalmente es el tálamo, ganglios basales, sustancia blanca o corteza. Es así como en la EHI leve el pronóstico es bueno, con riesgo de problemas de

A., S. An Pediatr (Barc). 2014;81(1):52.e1- -52.e14								aprendizaje y conductuales. En la EHI leve/moderada, existe un riesgo de PC de 10 – 15 %, con riesgo en alteraciones motoras finas, problemas de aprendizaje y conductuales. En la EHI moderada, hay un riesgo cercano al 25 – 75 %, con probabilidad de trastornos de alimentación y comunicación, alteraciones visuales y riesgo de epilepsia. En la EHI grave, existe la probabilidad de PC de moderada a graves en el 90 % de los casos, con mayor frecuencia en los trastornos de alimentación, comunicación, alteraciones visuales, microcefalia y epilepsia.
Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis Rossouw, G., Irlam, J. and Horn, A. R. (2015), Acta Paediatr, 104: 1217–1228.			Revisión sistemática	Inglés	Seguimiento a 24 meses	Se incluyeron ensayos controlados aleatorios que comparan los métodos de enfriamiento de baja tecnología (LTTH) con la atención estándar en el RN con edad gestacional ≥ 35 ss, que sea < 6 horas después del nacimiento o evento hipóxico-isquémico y criterios de la existencia de EHI: * Apgar ≤ 7 a los 5 min * Acidosis pH $< 7,0$ y BD > 10 mmol / L, * Requerimiento de reanimación por mas de 5 min o más * Historia de un evento perinatal que podría ser asociado con la hipoxia fetal.	Ensayos que no contemplaban todas las variables de evaluación. ECA: Anomalías congénitas	De los tres estudios revisados, solo en uno se reporta una reducción significativa en el resultado primario (mortalidad o discapacidad) en los recién nacidos tratados con LTTH en comparación con el grupo control (RR 0,46) La mortalidad antes del alta hospitalaria se redujo significativamente en los neonatos tratados con LTTH en comparación con el tratamiento estándar (RR 0,60). Una reducción similar de la mortalidad a los 6-24 meses se informó en dos estudios incluidos los datos
								SE encontro una reducción significativa en morbilidad neurológica al alta en los recién nacidos tratados con LTTH en comparación con el grupo control (RR 0,46)

								desde 341 participantes (RR 0,63)	
A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia Burton et al. BMC Neurology (2015) 15:209		17	Estudio de cohorte prospectivo	Inglés	Septiembre de 2010 a octubre de 2012	Gases arteriales de cordón umbilical con pH < 7,15 o una base Déficit > 10 mmol/L. Puntuación de Apgar < 5 a los 10 minutos o necesidad de VM por mas de 10 mint después del nacimiento. Un evento perinatal aguda y HIE moderada o severa. Adicionalmente edad gestacional ≥ 35 semanas, peso ≥1800 g, inicio de hipotermia dentro 6 h del nacimiento y la presencia de una cánula de presión arterial,	Ausencia de cánula de presión de sangre arterial, coagulopatía con sangrados activos, anomalías congénitas u otro diagnósticos que cointraindicara el enfriamiento.	No hacen reporte de resultados en términos de mortalidad. Existe asociación entre la discapacidad y los procesos de autorregulación cerebrovascular y presión sanguínea cerebral (MAPOT, presión arterial media optima) durante el recalentamiento de los neonatos expuestos a hipotermia, así a mayor desviación de la MAPOT calculada, se obtienen mejores resultados en evaluaciones de motricidad gruesa (a través de GMFM) y la percepción, el lenguaje y la adquisición de habilidades motoras visuales (evaluada a través de la escala Muller).	
Practical aspects of therapeutic hypothermia In neonates with hypoxic ischemic Encephalopathy – questions and answers. Part i. Providing newborn care			Descriptivo	Inglés		RN ≥36 semana EHI nivel 1 o 2 según escala de Sarnat		De acuerdo a las nuevas directrices de tratamiento de la EHI, el método estándar de tratamiento es la hipotermia terapéutica; para aquellos centros donde no esta disponible la tecnología, es primordial iniciar el tratamiento desde la reanimación hasta el traslado al centro de referencia. Estrategias como apagar la lámpara radiante y enfriamiento con bolsas de agua a 15 °C aproximadamente, constituye una de las primeras medidas para el tratamiento.	

before And during transfer to the reference center Ewa Gulczyńska, Janusz Gadzinowski Developmental Period Medicine, 2015;XIX,3(214)								La administración de fenobarbital antes de la iniciación de hipothermia puede conducir a peores resultados en relación con los obtenidos con el uso de esa terapia.
Neonatal Encephalopathy Update on Therapeutic Hypothermia and Other Novel Therapeutics Ryan M. McAdams, Sandra E. Juul, Clin Perinatol 43 (2016) 485–500			Revisión	Inglés	Seguimiento a los 18 meses Seguimiento a los 6 a 7 años			Resultados Cochrane resultado primario en términos de mortalidad y discapacidad RR 0.75 Shankaran: Resultado primario en términos de muerte y discapacidad 41% para el grupo de TH frente al 60% del grupo control. Azzopardi: Resultado en términos de supervivencia con CI ≥ 85, 52 % vs 39 % Otro resultados contemplaban evaluar el aumento en la profundidad y tiempo del enfriamiento, mostrando mayor mortalidad, RR 1.37. Se identifica además efecto coadyudante de sustancias como la Eritropoyetina que tiene efectos iniciales antiapoptóticos y antiinflamatorios, y tardíos que incluyen el aumento de la neurogénesis, oligodendrogenesis y la angiogénesis, contribuyendo a la remodelación de tejidos después de hipoxia. Otros agentes neuroprotectores pero que requieren mayores estudios incluyen el xenón, la melatonina, biotina, entre otros, que cumplen funciones antioxidantes, antiinflamatorios y/o anti-apoptóticas

								Shankaran: Muerte 28 % grupo de TH frente al 44 % del grupo control	Shankaran: Discapacidad severa a moderada (35 % vs 38 %) y PC (17% vs 29%)
								Azzopardi: Mortalidad 29% Vs 30%	Azzopardi: Riesgo de PC 21% vs 36 % y Discapacidad moderada o grave 22 Vs 37%
Revisión Cochrane	732	736	Revisión sistemática	Inglés	Seguimiento a los 18 meses de edad	Se incluyeron ensayos controlados aleatorios que comparan el uso de la hipotermia terapéutica con la atención estándar en recién nacidos a término o prematurados encefalopático tarde con signos de asfixia en el parto	Anomalías congénitas	Resultado primario (8/11 estudios) RR 0.75	
								Mortalidad RR 0.75 (11 estudios)	Discapacidad Motora entre los sobrevivientes a 18 meses RR 0.77 (8 estudios)
Neonatal neurobehavioral abnormalities and MRI brain injury in encephalopathic newborns treated with hypothermia M.B. Coleman et al. / Early Human Development 89 (2013) 733–737		68	Prospectiv o	Inglés	Mayo de 2008 -Junio de 2012 Evaluación a los primeros 7-10 días de vida	1. ≥ 36 semanas de edad gestacional 2.> 1.800 g 3. Acidosis metabólica 4. Bajos puntajes de Apgar 5. Signos de EHI moderada a severa	1. Anomalías cromosómicas 2. Anomalías congénitas mayores.	NO realiza evaluación en términos de mortalidad	The NICU network neurobehavioral scale (NNNS) constituye una escala que puede ser predictor del neurodesarrollo motor y conductual en el RN expuesto a hipotermia, observándose una estrecha relación entre la puntuación daño anatómico en estos pacientes.
Cooling in the real world: Therapeutic hypothermia in hypoxic-	27	31	Estudio retrospecti vo	Inglés	Septiembre de 2008 y Junio de 2010 para el grupo	Reporte de casos con 1. RN ≥ 37 semanas de gestación 2. RN con diagnóstico de asfixia perinatal, EHI	Anomalías congénitas	Al seguimiento no se encontró reporte de muertes en el grupo expuesto a hipotermia, mientras	Resultados de discapacidad definida como resultado adverso fue evaluada a través de tres

ischemic encephalopathy Garfinkle J. Et al European journal of paediatric neurology 17 (2013) 492 e497					expuesto	moderada o severa según criterios de Sarnat, encefalopatía neonatal, o convulsiones.		q se reportaron 3 muertes en el grupo control (11%) variables como PC, retraso global del desarrollo (GDD), que comprendía el retraso significativo en dos o más áreas del desarrollo: función motora gruesa o fina, el habla y el lenguaje, la cognición, personal-social, y actividades de la vida diaria; y presencia de epilepsia. Es así como el 37% de los lactantes de control tuvo un resultado normal (ausencia de resultado adverso), comparado con el 85% de los niños expuestos a hipotermia. En el análisis individual de las variables se encontró mayor incidencia en el grupo control Vs el grupo expuesto, así en la PC: 51% Vs 9%, GDD de 66% Vs 9 % y epilepsia de 44 % Vs 0% respectivamente
Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled	41 46	37 46	ECA	Ingles	Enero de 2012 y septiembre de 2014	Edad: 36-43 semanas, encefalopatía severa y moderada, presencia de convulsiones evidenciadas en EEG, puntuación de	RN en los que se inicia enfriamiento después de la edad de 6 h o si eran mayores de	Aunque la hipotermia mejora la supervivencia sin discapacidad en la infancia en un 15%, el 20% de los sobrevivientes desarrollan discapacidades sensoriomotoras y cognitivas. La administración de Xenón puede tener

xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial Azzopardi et al. www.thelancet.com/neurology Vol 15 February 2016						Apgar de 5 o menos a los 10 minutos, necesidad de reanimación de 10 minutos después del nacimiento, acidosis dentro de la 1era h de nacimiento.	12 horas a la asignación al azar. RN con requerimiento de oxígeno mayor del 60%, óxido nítrico, VAFO o ECMO. RN con anomalías congénitas mayores.	efecto neuroprotector, administrado a través de VM en una concentración inicial del 25%, disminuyendo la concentración de glutamato, biomarcador asociado a la apoptosis. Sin embargo en este estudio no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en los resultados con la aplicación o no de xenon.
Outcomes of hypoxic ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia using cool gel packs: Experience from Western Australia Jackie Gardiner, Deepika Wagh, Judy McMichael, Mohammed Hakeem, Shripada Rao European journal of paediatric neurology 18 (2014) 391 - 398		65	Revisión	inglés	Enero a junio del 2010	1. 35 semanas de edad gestacional 2. <6 h de edad 3. Pruebas de asfixia: al menos 2 de 4 criterios: a. Puntuación de Apgar <6 a los 10 minutos o continua necesidad de reanimación con ventilación con presión positiva. b. Cualquier evento perinatal agudo que puede resultar en HIE (Desprendimiento prematuro de placenta, prolapso del cordón, severa anomalía, etc.) c. pH <7,0 o base déficit de >12 4. HIE clínicamente definida como moderada o grave (estadio 2 ó 3 basado en la clasificación de Sarnat modificado).		Del total de RN expuestos a TH 13 tenían EHI leve, 35 moderada y 17 tenían HIE severa. No hubo efectos adversos graves atribuibles al enfriamiento. Los 13 pacientes con EHI leve sobrevivieron, de los cuales los resultados del desarrollo estaban disponibles en nueve; de los cuales ninguno tenía una discapacidad severa. Entre 52 infantes con HIE moderada a grave, hubo 9 muertes (17%) y los resultados del desarrollo estaban disponibles en 39, mostrando una incidencia de discapacidad severa del 23%, valorada a través de GMFCS en niveles de 2 a 5, escala de Bayley III con calificaciones ≤70, discapacidad visual o auditiva.
Cooling for	11		Revisión	Inglés	2013	Ensayos controlados		El enfriamiento en los trastornos del

newborns with hypoxic ischemic encephalopathy Tarnow, M. (2007)	ensayos controlados (1505)		sistematica			aleatorios bebés a término y pretermo tardío con encefalopatía moderada/grave y pruebas de asfixia intraparto		también produjo reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad (RR típico 0,75 (IC del 95%: 0,64 a 0,88),	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).
Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia (2001) Battin M., Et al,	25 niños	15 niños	Estudio de caso control	Inglés	Seguimiento a los 24 meses	Recien nacidos > 37 semanas de gestación pH art umbilical > 7.09 o apgar <6 a los 5 minutos (además de encefalopatía clínica)	Recien nacidos con encefalopatías congénitas	(7 pacientes fallecidos) . Entre los lactantes con las primeras etapas 2 ó 3 encefalopatía, un resultado adverso se encontró en 4 de 9 bebés normothermic (44%) y 4 de 5 bebés mínimamente refrigerados (80%), mientras que en los grupos ligeramente enfriados combinados, se encontró un resultado adverso en 4 de los 15 niños (26%, odds ratio 0,46 [0,08, 2,56] frente a la normotermia).	3 niños con parálisis cerebral, 1 niño con hipotonía
Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet – activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with	21 niños	7 niños	Caso control	Inglés	Septiembre 2000 a Diciembre 2001	37 semanas de edad gestacional, apgar < 6 después de los 5 minutos, ph cordón 7.0	Trastornos metabólicos, malformaciones congénitas, anomalías cromosómicas, infección congénita, depresión transitoria de	2 niños fallecidos después de 72 horas de vida.	ninguna

perinatal asphyxia (2003). Mete Akisu*, Afig Huseyinov, Mehmet Yalaz, Hasan Cetin, Nilgun Kultursay							drogas.		
Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy Seetha Shankaran, 2013		234 infantes	Revisión sistematica	Inglés	Seguimiento a los 18 meses	Acidosis grave y presencia de encefalopatía moderada o grave	Malformaciones congenitas	El resultado primario de muerte o IQG70 se observó entre 47% hipotermia y los niños del grupo de control de 62% (p = 0,06). Los resultados secundarios incluyeron la tasa de mortalidad del 28% y el 44% (p = 0,04), la muerte o la CP del 41% y el 60% (p = 0,02) y la muerte y discapacidad severa del 41% y el 60% (p = 0,03) en el grupos de hipotermia y de control, respectivamente.	El resultado primario de muerte o IQG70 se observó entre 47% hipotermia y los niños del grupo de control de 62% (p = 0,06). Los resultados secundarios incluyeron la tasa de mortalidad del 28% y el 44% (p = 0,04), la muerte o la CP del 41% y el 60% (p = 0,02) y la muerte y discapacidad severa del 41% y el 60% (p = 0,03) en el grupos de hipotermia y de control, respectivamente.
Hypothermia for the treatment of infants with hypoxic – ischemic encephalopathy (2010) RH Pfister and RF Soll	883 niños	234 niños	Revision sistematica	Inglés	2010	Datos clínicos neurológicos, aEEG. (asfixia moderada a severa).		De los infantes 218 (93%) disponibles para el seguimiento, el 66% de los controles y el 55% de los lactantes enfriados tenían un resultado desfavorable primaria (odds ratio (OR) 0,61, 95% intervalo de	

								confianza (IC) 0,32, 1,09).	
Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy Mohamed A. Tagin Christy G. Woolcott, Michael J. Vincer (2013).		7 ensayos 1214 niños	Revisión sistemática	Inglés	Seguimiento a los 18 meses de vida	Encefalopatía moderada a severa.		La hipotermia reduce el riesgo de muerte o discapacidad neurodesarrollo a los 18 meses en los recién nacidos con EHI moderada (RR, 0,67; IC del 95%, 0,56 a 0,81) y en los recién nacidos con EHI grave (0,83; 0,74 a 0,92).	La hipotermia terapéutica como resultado una reducción en el riesgo de muerte o discapacidad del desarrollo neurológico (riesgo ratio [RR], 0,76; IC del 95%, 0,69-0,84) y el aumento de la tasa de supervivencia con la función neurológica normal (1,63; 1,36-1,95) a los 18 meses.
Hypoxic ischemic encephalopathy and hypothermia A critical Look Rosemary D. Higgins MD (2005).	118	116	ECA	Inglés	Seguimiento a los 24 meses	Encefalopatía hipoxico isquémica moderada a grave, electroencefalograma anormal con amplitud integrada (aEEG) , apgar <5 a los 10 minutos de vida, acidosis severa, ph <7.0 o déficit de base exceso de 16 mmol requerimiento de reanimación incluyendo iot		55% (59/108) de los recién nacidos asignados a la cabeza de enfriamiento murieron o tuvieron una discapacidad grave a los 18 meses.	parálisis cerebral se observó en 15 de los 78 niños (19%) en el grupo de hipotermia en comparación con 19 de 68 (30%) en el grupo de control (RR 0,68, IC del 95%: 0,38 a 1,22; p? 0,20).
Neonatal neurobehavior after therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy Massaro A. Et al (2015)		45 rn	Prospectivo	Inglés		Edad gestacional corregida 40 semanas +-2		13 niños fallecieron (20%)	Se identificó alteraciones neuromotoras (relacionadas con la lesión cerebral microestructural en el tracto corticoespinal
Management of		100		Inglés	2008 a 2011	EHI moderada y severa,		11 bebés murieron en	No se evidencia

therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy in a tertiary centre in South Africa. (2015) Gugulabatem bun amahlubi et al		lactantes	Descriptivo			acidosis severa $\text{pH} < 7.0$ de cordón.		el periodo neonatal.	estudio de discapacidad.
Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia Massaro A et al (2015)	36	59 niños	Caso control	Inglés	2012 a 2014.	35 semanas de edad gestacional, peso de 1.800 gramos al nacer, evidencia fisiológica de la asfixia perinatal con acidosis metabólica severa, ya sea demostrado con un PH de 7.0 o base exceso de 16, apgar < 5, ventilación mecánica a los 10 minutos y un evento centinela perinatal		7 niños fallecieron (mal pronóstico)	Sin evidencia.
Early Anatomical Injury Patterns Predict Epilepsy in Head Cooled Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Eun Jung et al (2015)		37 individuos	Prospectivo	Inglés	2008 y 2013.	Recien nacidos con EHI de 35 semanas de □		12 lactantes fallecieron durante el proceso (16%)	La mayoría (66%) sobrevivieron sin recurrencia de las crisis, mientras que 13 (18%) desarrollaron epilepsia post-neonatal, incluyendo ocho que tenía espasmos infantiles.
Neurodevelopmental Follow Up After Therapeutic Hypothermia for		25 pacientes (13 hombres)	Prospectivo	Inglés	3 – 5 años	recién nacidos con edad gestacional > 36 semanas y < 6 horas de edad con moderada a severa encefalopatía por asfixia,		Cuatro (16%) niños murieron, fueron registrados en los primeros seguimientos a la edad de 3-6	categorías de desarrollo de la comunicación normal en el 58,8%, 70,6% en la solución,

Perinatal Asphyxia. Zubcevic S. Et al (2015)		res – 12 mujeres)				peso al nacer de 3470 g, Apgar 2/4 y el pH sobre la admisión en el hospital 7.02.		meses.	personal-social en el 64,7%, motora gruesa en el 64,7% de problemas y la motricidad fina en el 35,3%. Tercera evaluación se realizó en 14 pacientes: categorías de desarrollo de la comunicación fueron normales en el 64,3%, la resolución de problemas en el 71,4%, personal-social en el 57,1%, motora gruesa en el 64,3%, y la motricidad fina en el 42,9%.
Feasibility and Safety of Therapeutic Hypothermia and Short Term Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Purkayastha J1, Lewis LE2, Bhat RY2, Anusha KM2. (2015)	17 rn	14 rn	Descriptivo	ingles		Recien nacidos de 36 semanas con asfixia perinatal significativa, con necesidad de asistencia para respirar al nacer, apgar <5 a los 10 minutos, si está disponible y cuenta con sugestivos de encefalopatía hipóxica (convulsiones / hipotonía / coma / irritabilidad / acidosis metabólica).		No fallecimientos en la revisión.	Entre los neonatos del estudio (n = 31), 20 (64,5%) tuvieron un examen neurológico normal al momento del alta. No se evidencia discapacidad.
Mild hypothermia and hemorrhagic lesions in neonates with		29 RN	Descriptivo	Inglés	Marzo 2011 a diciembre 2012.	RN con EHI moderada a severa fuera de la institución (hipotermia iniciada en centro de maternidad y continuada		Dos pacientes murieron antes de las 72 h, debido a anomalías graves de la coagulación y la	Entre los 26 supervivientes, 14 no tenían lesiones detectables y 12 presentó con lesiones

hypoxic-ischemic encephalopathy: experience in an outborn center Immacolata Savarese, M . et al (2015)						durante el transporte).		hipotensión refractaria. Un tercer paciente falleció al mes de vida posterior al daño cerebral severo.	cerebrales en la RM. Cuatro bebés que se presentan con hemorragia cerebral.
Outcome After Therapeutic Hypothermia in Term Neonates With Encephalopathy and a Syndromic Diagnosis (2015) Mrelashvili, A. Et al		169 pacientes	Descriptivo	Inglés	Julio de 2008 a julio 2011	36 semanas de edad gestacional al nacer, moderada a severa encefalopatía dentro de las 6 horas del nacimiento, y uno o más de los siguientes: el cable o el pH primer gas <7,0, el cable o la primera base de gas déficit> 12, 10 minutos de Apgar <5 o reanimación prolongada		La tasa de mortalidad fue alta: 3 sujetos (38%) fallecieron en el período neonatal.	2 pacientes sobrevivientes tuvieron bajo coeficiente en el desarrollo, De los sobrevivientes, 4 fueron vistos en una edad mediana de 26 meses (rango intercuartil 24-40 ¼), 3 con resultado desfavorable.
Phase Changing Material: An Alternative Method for Cooling Babies with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy Niranjan, T. et al (2014)		41 bebés con EHI	descriptivo	Inglés	Enero 2011 agosto de 2014	bebés> 35 semanas de gestación detectó con encefalopatía moderada o grave dentro de las 6 horas de vida, junto con uno de los siguientes: cable / 1 h pH de gases en sangre después del parto <7.0 o déficit de bases> 12 o 5 minutos Apgar <5 o necesidad de ventilación> 10 min. En los bebés outborn donde los gases en sangre y APGAR no estaban disponibles, la necesidad de reanimación al nacer fue tomada junto con la presencia de encefalopatía.		No se evidenció fallecimientos	Sólo 1 (2,4%) bebé desarrolló una necrosis grasa subcutánea.

Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy A Randomized Clinical Trial Shankaran S et al, Research Network. (2015).		95 rn	descriptivo	Inglés	Octubre 2010 a noviembre de 2013	Recien nacidos a termino con EHI moderada a severa		Las tasas de mortalidad de NICU eran 7 de 95 recién nacidos (7%)	No evaluada.
Estridor en neonatos con encefalopatía hipóxica-isquémica sometidos a tratamiento con hipotermia cerebral selectiva o corporal total. Redondo M. (2016)	71 Todos con encefalopatía moderada, excepto uno (caso 3) con encefalopatía severa	43 tratados con enfriamiento cerebral selectivo y 28 con hipotermia corporal total	Estudio retrospectivo	Español	Enero 2010 – Diciembre 2014	Todos los pacientes nacidos a 36 o más semanas de gestación diagnosticados con encefalopatía hipóxica-isquémica trasladados	Se excluyeron todos los pacientes con malformaciones de las vías respiratorias o trastornos neuromusculares primarios	Reducción de la mortalidad moderada severa patología del neurodesarrollo a los 18, 22 y 24 meses con un número necesario a tratar de 6–7	Contracción bilateral de músculos tiroaritenoides (ligamento vocal, cierre laringeo) Temperatura, uno de los factores asociados con anomalías en este reflejo
Hipotermia moderada activa inducida en la agresión hipóxica-	1498 resultados	290 Tras la aplicación	Revisión sistemática	Español	2015-2016	Presencia de EHI Evento centinela pH del cordón < 7,0 Déficit de bases > 16mmol/L APGAR < 5 a los 5' REAa con presión +	Neonato < 35 SEG, 6h de vida Predicción de cirugía en las primeras 72h	El seguimiento adecuado del paciente a lo largo de su primera infancia, así como durante su	La hipotermia moderada activa inducida es una de las terapias más prometedoras

isquémica. Cristina Martínez Tarrero. (2015-2016)		de filtros y de éstos, se seleccionaron 32 para realizar la revisión bibliográfica				intermitente > 10' Neonato > 35 SEGb Criterio EEG/EEGac	Neonatos moribundos. El criterio de exclusión "> 6h de vida", que podría verse modificado a "> de 8h de vida" si el neonato se ha beneficiado de una hipotermia pasiva desde el momento de la agresión. Para ello, la reanimación se procurará realizar sin encender la cuna térmica	etapa escolar, ayuda a la hora de actuar ante las secuelas neurológicas producidas además de detectar precozmente las de nueva aparición. el principal objetivo en cuanto a la hipotermia terapéutica sería la mejora de su efectividad ²⁸ mediante la determinación del mejor método de enfriamiento (global o de cabeza), la temperatura, la duración	respecto a la neuroprotección tras una agresión hipóxico-isquémica, apoyada por numerosos ensayos clínicos. Las técnicas de imagen demuestran la reducción de las secuelas neurológicas tras la terapia mediante la modalidad de hipotermia global en comparación a la selectiva
Hipotermia terapéutica en la parada cardiorrespiratoria pediátrica R. Bustos (2012)	6	6	Estudio prospectivo	España I	2011	Niños de un mes a 15 años con retorno a la circulación espontánea (RCE) con menos de 6 horas de evolución y escala neurológica de Glasgow < 8 al ingreso	Muerte cerebral al ingreso, orden de no resucitar después del RCE o pacientes despiertos, que obedezcan órdenes.	Cinco pacientes sobrevivieron. La estancia en la UCIP fue de 7 días (5-8). La escala de Glasgow al egreso de la UCI fue de 13, con un pronóstico neurológico favorable a los 6 meses con la escala PCPC $\leq$ a 2 en 3 de los sobrevivientes. El paciente fallecido presentó una PCR EH asociada a TEC complicado, politrauma y aplastamiento.	Se caracterizaron por hipocaliemia en 3 sujetos. Se observó leucopenia en 3 pacientes y plaquetopenia en 1 paciente. Dos presentaron cultivos positivos en aspirado endotraqueal a Staphylococcus aureus e infiltrados radiológicos. Se observó bradicardia que no requirió intervención en 4 pacientes, Y en 3 se detectaron escalofríos.
Haciendo	Unida	21	ECA	España	2011-2014	Desarrollo conjunto al		La incidencia de muerte y discapacidad a	

hipotermia Solana C. Et al. (2014)	d cuida dos intens ivos Neon atales Hospi tal Mater no Infanti l Ramó n Sardá			I		servicio de Neonatología del Hospital J. Fernández el primer protocolo denominado NEOencorp, cuya metodología es similar a los grandes estudios hasta el momento desarrollados en lo que respecta a criterios de inclusión y exclusión		pesar de la eficacia del método sigue siendo alta (40%) motivo por el cual se está trabajando en encontrar alguna terapia coadyuvante de la hipotermia para mejorar los resultados en los recién nacidos comprometidos	
Resultados a largo plazo de la terapia de hipotermia en la encefalopatía neonatal Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Epi MS, et al (2013)	106 grupo contr ol 13 pérdi das experi ment ales en el grupo de contr ol	102 grupo de interv enció n 5 pérdi das experi ment ales	ECA	Español	Agosto 2006 - Agosto 2010		No se establece	Se demostró una disminución de mortalidad y secuelas neurológicas antes de los dos años de edad, y la mortalidad o el cociente intelectual (CI) CI < 70 p>0,05	Entre las secundarias, se consideraron diferentes grados de parálisis cerebral, déficit sensorial, cognitivo o psicosocial, mediante las escalas habituales apropiadas a la edad CI<55
En recién nacidos a término afectados de encefalopatía hipóxicoisquémica, la hipotermia terapéutica podría disminuir la mortalidad y	187 resú mene s		Revisión sistemática	Español	Seguimiento a los 18 meses	Identificación de 187 resúmenes de los cuales 5 cumplieron con los criterios de elegibilidad (3 con enfriamiento corporal total y 2 con enfriamiento cefálico selectivo), con un total de 552 niños con los criterios de asfisia en los primeros minutos de vida y	Se excluyeron los RNT con enfermedades genéticas.	en RNT con EHI, pareciera que la hipotermia terapéutica tiene un efecto benéfico sobre la muerte y la discapacidad neurológica entre los 18 y 22 meses de	La hipotermia valorada globalmente redujo el riesgo de mortalidad y de discapacidad neurológica pasados los 18 meses de edad y no influyó en el riesgo de desarrollar parálisis cerebral

las secuelas graves. Sergio Francisco Puebla Molina. José Luis Aparicio Sánchez. (2007)						examen físico estandarizado		edad, pero todavía se requiere de más ECAs bien diseñados que permitan recomendar esta práctica clínica en este tipo de pacientes, que presenta pocos efectos benéficos con altos eventos adversos	infantil, retraso del desarrollo psicomotor, ceguera ni hipoacusia
Implementación de un programa para prevenir el daño neurológico de la encefalopatía hipóxico isquémica en Buenos Aires. Hipotermia terapéutica Valera, M. Et (2015)	29	21	ECA	Español	2009-2014	1. Paciente con encefalopatía leve. 2. Pacientes que por su extrema gravedad no pudieran ser trasladados (evaluados en forma conjunta por un médico del SAME).	1. Paciente con encefalopatía leve. 2. Pacientes que por su extrema gravedad no pudieran ser trasladados (evaluados en forma conjunta por un médico del SAME). 3. No poder arribar a la UCIN antes de las 6 h posteriores al nacimiento sin tratamiento activo.	0	3 discapacidad neurológica grave y 1 síndrome genético en estudio
Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary	39	35	Retrospectivo	Inglés	Mayo 2009 – Noviembre 2012	Gestacional $\geq$ 35 semanas de edad, evento hipóxico-isquémica perinatal o sospecha de caso, 6 < horas de duración, evidencia de encefalopatía moderada o grave, etc	Peso al nacer < 2 kg, > 6 horas de vida, malformaciones congénitas, muerte inevitable (juzgado por el equipo de neonatología)	El uso de la hipotermia corporal para la neuroprotección en los neonatos con EHI no dio lugar a ningún problema cuando se realiza con un protocolo específico y un equipo multidisciplinario	Diagnósticos clínicos de convulsiones en 15 niños, que representan el 43% del grupo de estudio

university hospital. A retrospective observational study Magalhães, M. et al (2015)								capacitado. La hipotermia como una forma de terapia para los recién nacidos con asfixia ha demostrado ser segura.	
Enfriamiento para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Ballot DE. (2010)	Ocho estudios clínicos aleatorizados, de los cuales se identificaron veinte estudios clínicos		Revisión sistemática	España I	2010	Neonatos a término con pruebas de asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica	anomalías congénitas graves	336 sobrevivientes) que informaron seguimiento del desarrollo neurológico se incluyeron en este análisis y mostraron que el enfriamiento moderado redujo en forma significativa la muerte/discapacidad grave en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica de moderada a grave. También se asoció solo con el número significativamente reducido de muertes (RR: 0,66; IC 95%: 0,47 a 0,93. RD: -0,13; IC 95%: -0,23 a -0,02. NNT 8; IC 95%: 4 a 50)	El metanálisis de los ocho estudios clínicos mostró que la aparición de muerte estuvo significativamente reducida en los neonatos asfixiados que recibieron enfriamiento (RR: 0,74; IC 95%: 0,58 a 0,94. RD: -0,09; IC 95%: -0,16 a -0,02) Número de sobrevivientes con discapacidad grave en el desarrollo neurológico (RR: 0,60; IC 95%: 0,40 a 0,92. RD: -0,17; IC 95%: -0,31 a -0,03)
Efectos de la hipotermia inducida en niños críticos S. Mencía, A. Berroya, J. López-Herce, M. Botrán,	31	31	Estudio retrospectivo	España I	1998 – 2010	Pacientes que requirieron tratamiento con HI.	No se establece	Cinco pacientes fallecieron (16,1%); todos los casos por shock cardiogénico o secundario a cirugía de cardiopatías congénitas	La HI puede aumentar el riesgo de infecciones por vasoconstricción, inhibición de la respuesta inflamatoria y disminución de la

J. Urbano y Á. Carrillo (2010)								complejas. En ninguno de ellos la hipotermia contribuyó al fallecimiento.	función leucocitaria. Es muy importante la monitorización continua de la temperatura central y periférica para evitar descensos peligrosos y complicaciones por vasoconstricción excesiva
Hipotermia terapéutica en el recién nacido a término o casi término con encefalopatía hipóxico-isquémica Alfredo García Alixa, Ana Alarcón Allenb (2013)	No menciona	No menciona	Revisión sistemática	España I	2013	Ensayos clínicos han sido homogéneos y estrictos, y requerían la presencia de: datos perinatales (estado fetal no tranquilizador, Evento centinela, Distocia de parto), Estado al nacimiento, Examen neurológico y/o EEGa. Edad gestacional a término o casi término (≥ 35 semanas de gestación). Antecedentes perinatales de potencial agresión hipóxicoisquémica perinatal. Signos clínicos de encefalopatía moderada o grave. Edad igual o inferior a 6 h al inicio de la hipotermia terapéutica	Recién nacidos prematuros con edad gestacional inferior a 35 semanas. Edad superior a 6 h de vida. Restricción del crecimiento con peso inferior a 1.800 g. Anomalías congénitas mayores. Paciente moribundo en el que se decide limitación del soporte intensivo.	Mejora la supervivencia y el neurodesarrollo de los recién nacidos con EHI moderada o grave, tanto la hipotermia cerebral selectiva como la corporal total son efectivas. Edad gestacional a término o casi término (≥ 35 semanas de gestación). Antecedentes perinatales de potencial agresión hipóxicoisquémica perinatal. Signos clínicos de encefalopatía moderada o grave. Edad igual o inferior a 6 h al inicio de la hipotermia terapéutica.	Recién nacidos prematuros con edad gestacional inferior a 35 semanas. Edad superior a 6 h de vida. Restricción del crecimiento con peso inferior a 1.800 g. Anomalías congénitas mayores. Paciente moribundo en el que se decide limitación del soporte intensivo.
Hipotermia: terapéutica neuroprotectora para la	Niños con criterios	Evidencia experimental	Revisión sistemática	España I	2011	Criterios de selección de neonatos en mayor riesgo de secuelas neurológicas; y posibilidad de iniciar		Los resultados de estos ensayos ya fuesen con enfriamiento cefálico	La hipotermia implementada tras la reanimación pero antes del inicio del

encefalopatía hipóxica isquémica neonatal José Ramón Castro Conde, Pedro A. Fuster Jorge (2011)	clínicos y electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG)	al animal y estudios piloto en neonato				enfriamiento selectivo cefálico o bien hipotermia corporal total en el límite de la ventana terapéutica (6 horas)		selectivo 12, o bien con hipotermia corporal total 13-15 arrojan resultados coincidentes en que la hipotermia a 33-34°C durante 72 horas en neonatos con EHI moderada reduce la mortalidad y mejora los resultados del neurodesarrollo a los 2 años.	fallo energético cerebral retrasado ("Ventana Terapéutica") es efectiva en la reducción de la lesión cerebral.
	Ensayo controlado Europa: 325 niños, de los que a 163 randomizados antes de las 6 horas de vida para cuidados intensivos	Ensayos multicéntricos controlados randomizados						Supervivencia sin anomalías significativamente que el grupo de sólo cuidados intensivos	Sólo se encontró bradicardia con alargamiento del intervalo Q-T y elevación de la presión sanguínea que fueron restablecidos con el recalentamiento de los niños.
	53 en el grupo	58 en el grupo						Se encontraron diferencias significativas entre	Supervivencia sin anomalías significativamente

	de hipotermia	control						ambos grupos en supervivencia y secuelas mayores evaluados a los 18 meses de edad. Se demostró el efecto neuroprotector de la hipotermia en aquellos RN con EHI grave, en los que se había hipotetizado y comprobado en trabajos previos que probablemente la hipotermia no tendría ningún efecto	que el grupo de sólo cuidados intensivos
Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. V. Tenorioa, V. et al. (2012)	12.38 2 Recién Nacidos vivos	11.50 4 tuvieron una edad gestacional ≥ 35 semanas, de estos, 637 ingresaron en las unidades neonatales de los dos hospitales	Retrospectivo observacional	España	Enero 1 de 2009 – Junio 30 de 2010	RN ≥ 35 semanas de gestación con al menos un antecedente: Apgar ≤ 5 a los 5 min. Reanimación mantenida a los 10 min de vida pH $\leq 7,00$ en sangre dentro de los primeros 60 min de vida, o déficit de bases ≥ 16 mmol/l Presencia de encefalopatía significativa (moderada grave) en las primeras 6 h de vida.	Peso < 1.800 g, malformaciones congénitas graves, ecografías prenatales con lesiones estructurales intraútero, estado moribundo al ingreso, y ausencia de hipotermia moderada (temperatura $< 34,1^{\circ}$ C) antes de las 6 h de vida	Siete (35%) pacientes fallecieron, todos ellos mediante adecuación del esfuerzo terapéutico. Todos presentaban EHI grave. La muerte ocurrió a una edad mediana de 111 h (rango 134 h)	Todos los pacientes presentaron signos de disfunción multiorgánica ¹⁷ : se observó disfunción hepática en 11 casos, insuficiencia renal aguda en 7 casos y coagulopatía en 6. Cinco pacientes presentaron síndrome de aspiración meconial, 2 pacientes sepsis precoz y 7 pacientes HTPP. Factores de comorbilidad 65% de los pacientes presentaron hipocapnia durante las primeras horas de vida, un 25% hipoglucemia y un 27%

		miembros, a los que se sumaron 353 ingresos externos							hipomagnesemia
		50 casos de EHI perinatal, 26 de ellos moderados o graves							
		Un total de 20 pacientes recibieron hipotermia durante este periodo							
Neuroprotección		10	ECA		2007	Recién nacidos con edad	No se incluyeron	Fallecieron tres de	No se reportaron

en la encefalopatía hipóxico isquémica perinatal. Tratamientos con eficacia clínica demostrada y perspectivas futuras Agustín Legido1, Ignacio Valencia1, Christos D. Katsetos1, María Delivoria-Papadopoulos (2007)		pacientes institución de asistencia médica colectiva de Montevideo y en la maternidad del Hospital de Clínicas		Español		gestacional ³ a las 35 semanas, cumplimiento de más de un criterio: Score de Apgar $\bar{E}$ a 5 al 5º minuto de vida; Reanimación incluyendo intubación endotraqueal o ventilación con máscara a los 10 minutos de vida; pH de arteria de cordón umbilical < 7.00 o pH de arteria periférica o capilar < 7.00 en los primeros 60 minutos de vida; y signos neurológicos (encefalopatía hipóxico-isquémica)	aquellos pacientes con anomalías congénitas mayores detectables en las primeras 6 horas de vida.	ellos, uno inmediatamente luego de suspendido el enfriamiento y dos en la evolución alejada (19 y 24 meses) por causas vinculadas a su asfixia perinatal	complicaciones metabólicas, se deben controlar de manera seriada, siendo muy importante la estabilidad de la glicemia así como del sodio, el potasio, el calcio, el magnesio frecuentemente alterados como complicación secundaria de la repercusión multiorgánica de la asfixia perinatal y exacerbada o alterada por el enfriamiento.
Hipotermia inducida en recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) José Miguel Pacheco Salgado; Lucía Navarro Serrano; Tamara Ortega Muñoz; M^a Trinidad Hervás Martín; Cristina Sánchez Rey. U. C. Infantiles.	No se menciona		Revisión sistemática	Español	2012	Rn a término o > de 36 semanas de gestación. -pH de cordón < 7.0. -Déficit de base >16. -Apgar a los 10 minutos menor o igual a 5. -Signos de EHI moderado o severa. -No haber transcurrido más de 6 h del nacimiento	Recién nacidos de más de 6 horas de vida. -anomalías congénitas mayores (hernia diafragmática) o congénitas que nos sugieran alteraciones cromosómicas -ano imperforado. -traumatismo o fractura de cráneo con hemorragia intracraneal.	Los resultados referentes al uso de la hipotermia a 33-34 °C sugieren que el tratamiento es clínicamente practicable y seguro. Además, puede ser neuroprotector en asfixia neonatal. Es necesario un seguimiento más prolongado para confirmar cualquier reducción a largo plazo significativa en las discapacidades	Puede afectar al sistema cardiovascular, respiratorio, inmune y hematológico. La hipotermia puede producir cambios en: · La frecuencia cardíaca. · Presión arterial. · Arritmias. · Disminución en la contractilidad cardíaca. · Hipotermia. · Hipertensión pulmonar.

HGUCR (2012)							-Recién nacido < 1800 gr al nacer. · Sangramiento profuso	neurológicas. Los beneficios de la hipotermia profunda podrían ser verificados con estudios randomizados controlados adicionales. El uso más extenso de EEG y/o de técnicas de neuroimagen funcionales puede ayudar a identificar el tratamiento más apropiado para pacientes individuales. Los estudios futuros pueden centrarse en una combinación de diversos tratamientos neuroprotectores que actúan durante diferentes etapas de los procesos bioquímicos que causan daño al cerebro.	El sobreenfriamiento puede provocar vasoconstricción aumentada y perjudicar el benéfico cerebral.
Hipotermia en recién nacidos con asfixia perinatal Fernando Silvera (2011)	10	No se establece (10)	Prospectivo	Español	2011	Se incluyó a los recién nacidos con edad gestacional de 35 semanas, que cumplieron con más de uno de los criterios: score de Apgar £ a 5 al 5º minuto de vida; necesidad de reanimación incluyendo intubación endotraqueal o ventilación con máscara a los 10 minutos de vida; pH de	No se incluyeron aquellos pacientes con anomalías congénitas mayores detectables en las primeras 6 horas de vida. No incluyó la administración de	A la fecha fallecieron tres de ellos, uno inmediatamente luego de suspendido el enfriamiento y dos en la evolución alejada (19 y 24 meses) por causas vinculadas a su asfixia perinatal	Todos los pacientes requirieron reanimación con intubación orotraqueal y ventilación manual con aporte de O2 al 100%, necesitando la continuidad de la asistencia ventilatoria mecánica.

						arteria de cordón umbilical < 7.00 o pH de arteria periférica o capilar < 7.00 en los primeros 60 minutos de vida; además de signos neurológicos	inotrópicos, sedantes o anticonvulsivos de manera obligatoria y los mismos se realizaron de acuerdo a las necesidades de los pacientes		A 6 de los 10 pacientes se diagnosticaron convulsiones clínicas, de éstos cuatro presentaron diagnóstico electroencefalográfico de crisis convulsivas durante la internación y un quinto paciente presentó crisis convulsivas con diagnóstico de epilepsia de difícil tratamiento luego de otorgada el alta del servicio (cuyos EEG iniciales fueron normales) No se observaron otros efectos adversos que los descriptos como causales de supresión de la terapia
Secuelas neurológicas en el recién nacido a término con asfixia perinatal A.Macaya Ruiz Sección de Neurología Infantil Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron Barcelona	Ingreso 34 recién nacidos a término en UCIN con el diagnóstico de asfixia	No menciona	Revisión sistemática	Español		No menciona	No menciona	Los que presentan con encefalopatía grado III, mueren o se ven abocados a muy graves secuelas. Donde el pronóstico es realmente complicado es en los recién nacidos con formas moderadas de asfixia, habitualmente asociada a encefalopatía grado II. De ellos,	Secuelas motoras fueron evaluadas en función del grado de discapacidad (escala GMFCS) alta sensibilidad pronóstica respecto de la aparición de secuelas moderadas-graves (niveles IIIV de la escala GMFCS) de la ecografía y el EEG neonatales

(2010)	perinatal							aproximadamente un 25 % presentan secuelas neurológicas moderadas o severas	Las secuelas de la asfixia en el RNAT afectan primordialmente los sistemas sensitivos y motores. La existencia de secuelas motoras, da lugar a las diferentes formas de parálisis cerebral, asociadas al déficit cognitivo, las alteraciones sensoriales, trastornos de la conducta y epilepsia
--------	-----------	--	--	--	--	--	--	---	---

REFERENCIAS

1. Akisu M., Huseyinov A., Yalaz M., Cetin H., Kultursay N. (2013). Selective Head Cooling With Hypothermia Suppresses the Generation of Platelet – Activating Factor in Cerebrospinal Fluid of Newborn Infants with Perinatal Asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 69 (1):45-50
2. Armstrong-Wells J., Bernard T., Boada R., Manco-Johnson M. (2010). Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. *Journal Neurorehabilitation*. Vol. 26 (1): 27-33.
3. Azzopardi D. Et al. (2009). Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med*. 361:1349-1358.
4. Azzopardi D. Et al. (2016). Moderate Hypothermia within 6h of birth plus inhaled Xenon versus Moderate Hypothermia alone After Birth Asphyxia. *Lancet Neurol*. S1474-4422(15)00347-6.
5. Ballot DE. (2010). Enfriamiento para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica: Comentario de la BSR. *La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
6. Battin MR., Dezoete JA., Gunn TR., Gluckman PD., Gunn AJ. (2001). Neurodevelopmental Outcomes of Infants Treated With Head Cooling and Mild Hypothermia after Perinatal Asphyxia. *Pediatrics*. 107 (3):480-484.
7. Blackmon L., Stark A. (2006). Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. Vol. 117 (3):942-948.
8. Blanco D., García-Alix A., Valverde E., Tenorio V., Vento M., Cabañas F. (2011) Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *Anales de Pediatría*. Vol. 75 (5):341e1-341.e20
9. Burton VJ. Et al. (2015). Ischemic encephalopathy who Received Therapeutic Hypothermia. *Fron Neurol*. 6:198.
10. Bustos R. Et al. (2012). Hipotermia terapéutica en la parada cardiorrespiratoria pediátrica. *An Pediatr*. 76 (2): 98-102.

11. Butt TK., Farooqui R., Khan MA. (2008). Risk Factors for Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Children. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 18(7): 428-432.
12. Castro JR., Fuster J. (2011). Hipotermia: terapéutica neuroprotectora para la encefalopatía hipóxica isquémica neonatal. *CAN PEDIATR*. 35 (2): 101-103.
13. Celis L. Hipotermia terapéutica en asfixia perinatal. *CCAP*. Vol. 12 (2): 38-49.
14. Coleman M. Et al. (2013). Neonatal neurobehavioral abnormalities and MRI brain injury in encephalopathic newborns treated with hypothermia *Early Human Development*. 89: 733–737.
15. Davidson J., Wassink G., Lotte G., Bennet L., Gunn A. (2015). Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy – where to from here?. *Frontiers in neurology*. 6 (198).
16. Dixon BJ., Reis C., Mann W., Tang J., Zhang J. (2015). Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.*16(9): 22368-22401.
17. Eicher et al. (2005) Moderate Hypothermia in Neonatal Encephalopathy: Efficacy Outcomes. *Pediatric Neurology*. 32 (1): 11-17.
18. Eun Jung. Et al. (2015). Early anatomical injury patterns predict epilepsy in head cooled neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 53 (2): 135-140.
19. Evidence-Based Medicine Working Group. (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*; 268: 2420-5.
20. Filippi L., Fiorini P., Daniotti M., Catarzi S., Savelli S., Fonda C. Et al. (2012). Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr.* 12: (144).
21. García A., Martínez M., Arnaez J., Valverde E., Quero J. (2008). Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría – Neonatología*. 26:242-252.
22. García A., Martínez M., Díez J., Gayá F., Quero J. (2009). Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipóxico isquémica en la primera década del siglo XXI. *Anales de Pediatría*. 71:319-326.

23. García-Alix A., Alarcón A. (2013). Hipotermia terapéutica en el recién nacido a término o casi término con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr Contin.* 11 (4): 212-217.
24. Gardiner J., Wagh D., McMichael J., Hakeem M., Rao S. (2014). Outcomes of hypoxic ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia using cool gel packs - experience from Western Australia. *Eur J Paediatr Neurol.* 18 (3) 391-398.
25. Garfinkle J. Et al (2013) Cooling in the real world: Therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy. *European journal of paediatric neurology*, 17(5):492-497.
26. Gómez M., Danglot-Banck C., Aceves-Gómez M. (2012). Clasificación de los niños recién nacidos. *Revista mexicana de pediatría.* 79 (1): 32-39.
27. Gulczyńska E., Gadznowski J. (2015). Practical aspects of therapeutic Hypothermia in Neonates With Hypoxic Ischemic Ecephalopathy – questions and answers part I. Providing newborn care before and during transfer to the reference center. *Dev Period Med.* 19(3 Pt 1):247-253.
28. Higgins R. (2005). Hypoxic ischemic encephalopathy and Hypothermia a Critical Look. *Obstet Gynecol.* 106 (6): 1385-1387.
29. Higgins R., Raju T., Edwards A., Azzopardi D., Bose C., Clark R. Et al. (2011). Hypothermia and Other Treatment Options for Neonatal Encephalopathy: An Executive Summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Workshop. *The journal of Pediatrics.* 159.
30. Higgins R.D., Shankaran S. (2009) Hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy in infants $\geq$ 36 weeks. *Early Human Development*, 85 (10):S49–S52.
31. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. (2007). Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.*
32. Jacobs SE., Berg M., Hunt R. (2013). Cooling for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 31 (1).
33. Kali GT., Martinez-Biarge M., Van Zyl J., Smith J., Rutherford M. (2015). Management of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic

encephalopathy in a tertiary centre in South Africa. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 100(6): F519-523.

34. Legido A., Valencia I., Christos D. Et al. (2007). Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico isquémica perinatal. Tratamientos con eficacia clínica demostrada y perspectivas futuras. *Medicina (B. Aires)*. 67.
35. Magalhães M. Et al. (2015). Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. *Sao Paulo Med J*. 133(4): 314-319.
36. Martínez C. (2015-2016). Hipotermia moderada activa inducida en la agresión hipóxico-isquémica, (2015-2016).
37. Martinez C., Pouso C., Borbonet D., Bidegain M., Goldberg R. (2011). Neuroprotección mediante hipotermia moderada en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch. Pediatr. Urug*. 82 (3): 159-170.
38. Martinez M., Blanco D., Garcia A., Salas S. (2014). Seguimiento de los Recién nacidos con Encefalopatía Hipoxico-isquemica. *An Pediatr*. 81 (1): 52.e1–52.e14.
39. Massaro A. Et al. (2015). Neonatal neurobehavior after Therapeutic Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Early Hum Dev*. 91(10): 593-599.
40. Massaro AN. Et al. (2015). Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Neurophysiol*. 114(2): 818-824.
41. McAdams RM., Juul SE. (2016). Neonatal encephalopathy Update on Therapeutic Hypothermia and Other Novel Therapeutics. *Clinics in Perinatology*. 43 (3): 485-500.
42. McAuliffe JJ. (2006). Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Mechanisms and Strategies for prevention and Treatment. Cincinnati Children's Hospital medical Center and University of Cincinnati.
43. Mencía S., Berroya J., Carrillo A. Et al. (2010). Efectos de la hipotermia inducida en niños críticos. *Med. Intensiva*. 34 (6).
44. Ministerio de Salud de Colombia. (2013). Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Guía No. 07

45. Mrelashvili A., Bonifacio SL., Rogers EE., Shimotake TK., Glass HC. (2015). Outcome after therapeutic hypothermia in term neonates with encephalopathy and a syndromic diagnosis. *J Child Neurol.* (11): 1453-1458.
46. Niranjana T. et al. (2014). Phase changing material: an alternative method for cooling babies with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Neonatology.* 107 (4): 266-270.
47. Pacheco JM., Navarro L., Ortega MT., Et al. Hipotermia inducida en recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI), U. C. Infantiles. *Protocolo de actualización HGUCR.*
48. Pfister R., Soll R. (2010). Hypothermia for the treatment of infants with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology.* 30:S82–S87
49. Primo J. (2003). Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II) Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día. 2(2):39-42.
50. Puebla SF., Aparicio JL. (2007). En recién nacidos a término afectados de encefalopatía hipóxicoisquémica, la hipotermia terapéutica podría disminuir la mortalidad y las secuelas graves. *Evid Pediatr.* 3 (4): 106.
51. Purkayastha J., Lewis LE., Bhat RY., Anusha KM. (2015). Feasibility and safety of therapeutic hypothermia and short term outcome in neonates with hypoxic Ischemic encephalopathy. *Indian J Pediatr.* 83 (2): 175-177.
52. Redondo MA. (2016). Estridor en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a tratamiento con hipotermia cerebral selectiva o corporal total. *Anales de Pediatría.* 85(3): 128-133.
53. Robertson NJ., Nakakeeto M., Hagmann C., Cowan FM., Acolet D., Iwata O. Et al. (2008). Therapeutic Hypothermia for Birth Asphyxia in Low-resource Settings: A Pilot randomised controlled Trial. *The Lancet.* 372 (9641): 801-803.
54. Rossouw G., Irlam J., Horn AR. (2005). Therapeutic Hypothermia for Hypoxic Ischaemic Encephalopathy Using Low-Technology methods: a Systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 104(12):1217-1228

55. Ruiz AM. (2010). Secuelas neurológicas en el recién nacido a término con asfixia perinatal. Sección de Neurología Infantil Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
56. Savarese I. et al. (2015). Mild hypothermia and hemorrhagic lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: experience in an outborn center. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 29 (12): 1963-1966.
57. Shah P., Ohlsson A., Perlman M. (2007). Hypothermia to Treat Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Systematic Review. *JAMA Pediatrics*. Vol. 161 (10): 951-958.
58. Shankaran S et al. (2015). Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 312 (24):2629-2639.
59. Shankaran S. (2013). Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol*. 14 (6): 608-619.
60. Shankaran S. (2014). Outcomes of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates Treated with Hypothermia. *Clin Perinatol* 41 (1):149–159.
61. Shankaran S., Laptook AR., Ehrenkranz RA., Tyson JE., McDonald SA., Donovan EF. Et al. (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 353:1574-1584.
62. Shankaran S., Pappas A., McDonald SA., Vohr BR., Hintz SR. Et al. (2013). Resultados a largo plazo de la terapia de hipotermia en la encefalopatía neonatal. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 15: 181-188.
63. 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).
64. Silveria RC., Procianoy RS., (2015). Hypothermia Therapy for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Jornal de Pediatria*. 91 (6):S78-S83.
65. Silveira F. (2011). Hipotermia en recién nacidos con asfixia perinatal. *Arch Pediatr Urug*. 82(3): 147-158.

66. Solana C. Et al. (2014). Haciendo hipotermia. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sarda*. 33(2): 95-96.
67. Tagin MA., Woolcott CG., Vincer MJ., Whyte RK., Stinson DA. (2012). Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 166(6):558-566.
68. Tarnow-Mordi W., Jacobs S., Hunt R., Inder T., Davis P. (2007). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.
69. Tenorioa V. Et al. (2012). Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica, experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *Anales de Pediatría*. 77 (2): 88-97.
70. Tokuhisa T, Ibara S, Minakami M, Maede Y. (2015). Outcome of infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with brain hypothermia. *The Journal Of Obstetrics and Gynaecology Research*. Vol. 41 (2): 229-237.
71. Torres J. & Rojas C. (2002). Asfixia Perinatal. *CCAP*. 9 (3): 17-27.
72. Valera M. Et al. (2015). Implementación de un programa para prevenir el daño neurológico de la encefalopatía hipóxico isquémica en Buenos Aires. Hipotermia terapéutica. *Arch Argent Pediat*. 113(5).
73. Van Handel M., Swaab H., Vries L., Jongmans M. (2007). Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Europeans Journal of Pediatrics*. Vol. 166 (7): 645-654.
74. Van Handel M., Swaab H., Vries L., Jongmans M., (2009). Behavioral Outcome in Children with a History of Neonatal Encephalopathy following Perinatal Asphyxia. *Journal of Pediatric psychichology*. Vol. 35 (3): 286-295.
75. Zubcevic S. Et al. (2015). Neurodevelopmental follow up after therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia. *Medical Archives*. 69(6):362–366.