

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



**UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA**

EFFECTO NEUROPROTECTOR DE LA HIPOTERMIA PARA LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA NEONATAL

Neuroprotective effect of hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

AUTOR

D.^a Mar Carmona Hernández

DIRECTOR

Prof.^a Alda Elena Cortés Rodríguez



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico
2018/2019
Convocatoria
Junio

RESUMEN

La asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica se asocian con tasas altas de mortalidad neonatal y discapacidad neurológica en todo el mundo. Hasta hace algunos años no existía un tratamiento específico para estos problemas, pero en los últimos años el tratamiento con hipotermia se ha planteado como una posible solución. Así, el propósito de esta revisión es analizar si la hipotermia terapéutica, iniciada antes de las 6 horas de vida, tiene efectos neuroprotectores en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Para ello se ha llevado a cabo una revisión integradora que analiza y compara 15 artículos encontrados en las bases de datos científicas PubMed, Scielo y CINAHL. Se han seleccionado ensayos aleatorios controlados en inglés, publicados en los últimos diez años. La población se centró en recién nacidos de más de 36 semanas de gestación, a los cuales se les aplicó exclusivamente la terapia de hipotermia iniciada durante las 6 primeras horas de vida.

El análisis de los trabajos ha mostrado que existen diversas modalidades de aplicación de la técnica de hipotermia. Así, se ha observado que la hipotermia realizada en el cuerpo completo del bebé a 33-34°C durante 72 horas redujo la combinación de mortalidad y discapacidad neurológica, el retraso en el desarrollo y aumentó la supervivencia sin discapacidad neurológica. Sin embargo, su realización exclusivamente a nivel cefálico, o con una profundidad y duración mayor no demostró tener mayores beneficios.

De este modo, se puede concluir que la hipotermia terapéutica produce una neuroprotección indicada en recién nacidos con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica siempre que se inicie dentro de las 6 horas de vida.

PALABRAS CLAVE

Encefalopatía hipóxico-isquémica, Hipotermia, Recién Nacido, Neuroprotección

ÍNDICE

RESUMEN	2
PALABRAS CLAVE	2
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Fisiopatología de la EHI. La ventana terapéutica.....	4
1.2. Incidencia, mortalidad y tratamiento.....	5
1.3. Justificación.....	7
2. METODOLOGÍA	8
3. RESULTADOS	10
3.1. Hipotermia aplicada en la cabeza	18
3.2. Hipotermia aplicada en el cuerpo completo	19
3.2.1. Hipotermia de 33-34°C durante 72 horas	19
3.2.2. Hipotermia de menos de 33.0°C y/o de más de 72h.....	22
4. DISCUSIÓN	24
5. CONCLUSIONES	27
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una lesión cerebral que impide que se produzca un flujo sanguíneo adecuado al cerebro del bebé como resultado de un evento hipóxico-isquémico durante el período prenatal, intraparto o postnatal¹. La mayoría de los eventos patológicos subyacentes de EHI son el resultado de un deficiente flujo sanguíneo cerebral y suministro de oxígeno al cerebro, con el resultado de un fallo de energía primaria y secundaria¹. Entre los recién nacidos a término, la EHI debida a la asfixia perinatal sigue siendo una causa importante de mortalidad y de déficits de desarrollo neurológico en la infancia². La principal secuela del desarrollo neurológico en la encefalopatía hipóxica-isquémica moderada o grave es el deterioro neuromotor grave, pero también pueden producirse trastornos cognitivos³.

1.1. Fisiopatología de la EHI. La ventana terapéutica

La EHI es un trastorno en el que las manifestaciones clínicas indican disfunción cerebral. Si bien no siempre se identifica la causa exacta, destacando principalmente el prolapso del cordón umbilical, la rotura uterina, el desprendimiento de placenta, la placenta previa, la hipotensión materna, la presentación de nalgas o la distonía del hombro¹.

Así, las manifestaciones del EHI perinatal en la vida postnatal temprana incluyen trazados anormales de la frecuencia cardíaca fetal, gases deficientes del cordón umbilical (pH <7,0 o déficit de la base ≥ 12 mmol / L), puntuaciones bajas de Apgar, presencia de líquido teñido de meconio o la necesidad de soporte respiratorio¹.

Los eventos patológicos de EHI ocurren en dos fases: fallo de energía primaria y fallo de energía secundaria¹.

- El fallo de energía primaria ocurre como resultado de la reducción inicial del flujo sanguíneo cerebral. El deterioro del flujo sanguíneo cerebral conduce a una disminución en el oxígeno y la glucosa, lo que conduce a una cantidad significativamente menor de energía y al aumento de la producción de lactato. Esto causa el fallo de muchos de los mecanismos que mantienen la integridad celular, particularmente las bombas de sodio / potasio (Na / K). Esta disfunción lleva a la liberación de glutamato que permite la entrada adicional a la célula de calcio y sodio. El aumento del calcio intracelular tiene efectos perjudiciales

significativos que conducen a edema cerebral, isquemia, daño microvascular con necrosis resultante y / o apoptosis¹.

El grado de fallo de la energía primaria contribuye a una lesión adicional en la fase de fallo de la energía secundaria. Una vez que se restaura el flujo de sangre, hay un breve período de recuperación, conocido como periodo latente. En esta fase se da un metabolismo cerebral normal y, por lo tanto, una intervención terapéutica durante la misma puede potencialmente disminuir la lesión cerebral¹. Esto se conoce como «ventana terapéutica». La duración de esta fase no es conocida y probablemente su duración dependerá de numerosos factores, incluyendo la gravedad de la agresión y su duración⁴.

- El fallo de energía secundaria ocurre de 6 a 48 horas después de la lesión inicial. La sobreproducción de radicales libres, derivados de altas concentraciones de ácidos grasos insaturados y de reacciones del hierro libre con peróxidos, causa estrés oxidativo que es particularmente dañino para el cerebro neonatal. Esta fase se caracteriza por la aparición de convulsiones, edema citotóxico, acumulación de neuroaminoácidos excitatorios, alteración de la función mitocondrial y activación de mecanismos apoptóticos¹.

Es importante destacar que, aunque el ácido desoxirribonucleico (ADN) es una molécula estable y bien protegida, los radicales libres pueden interactuar con él y causar varios tipos de daño, como la modificación de las bases del ADN, así como las roturas del ADN de una o dos cadenas. El daño del ADN conduce a la modificación del material genético y muerte celular⁵.

1.2. Incidencia, mortalidad y tratamiento

La incidencia de la EHI en países desarrollados es baja, afectando aproximadamente a 1-3 casos por 1.000 Recién Nacidos vivos de edad gestacional \geq de 36 semanas, es decir, al nacer entre 500 y 1.500 Recién nacidos vivos presentan EHI moderada o grave por año en España⁴. La tasa de mortalidad informada entre los neonatos con EHI oscila en un intervalo amplio entre el 10 y el 60%, y de aquellos que sobreviven, el 25% tienen problemas graves de desarrollo neurológico a largo plazo⁶. Además, la EHI representa aproximadamente el 20% de los casos de parálisis cerebral en la infancia³.

Durante todo el siglo XX no se ha recogido una terapia específica que permitiese prevenir o disminuir el daño cerebral asociado a la EHI. El manejo de estos pacientes se restringía

a aportar cuidados de soporte general, así como tratar las complicaciones asociadas y las crisis convulsivas⁴. Esta ausencia de tratamiento específico dio lugar a que la Academia Americana de Pediatría considerase a la EHI, en el año 2006, como «una de las frustraciones clínicas no resueltas en la medicina neonatal contemporánea»⁷.

De este modo, actualmente se han planteado diferentes tratamientos que están en proceso de exploración: hipotermia moderada, eritropoyetina, trasplante de células madre hematopoyéticas de la sangre del cordón umbilical, medicamentos antiepilépticos, xenón, ácido docosahexaenoico (DHA) y agonistas cannabinoides¹. Algunas de estas terapias se están explorando de forma aislada, mientras que otras se están combinando con hipotermia moderada u otros tratamientos con la esperanza de que los efectos sinérgicos mejoren los resultados en los bebés¹.

Entre estos tratamientos, la hipotermia moderada se ha constituido como una intervención emergente de gran importancia para los bebés con EHI. Se piensa que la hipotermia es efectiva porque reduce los radicales libres y los niveles de glutamato, disminuye la demanda de oxígeno y disminuye la apoptosis¹.

El tratamiento de hipotermia se administra de forma selectiva a través de la cabeza o mediante el enfriamiento de todo el cuerpo del bebé¹.

En el enfriamiento de todo el cuerpo, la temperatura central objetivo (esofágica o rectal) es de 33–34 ° C durante 72 horas y para el enfriamiento selectivo de cabeza, la temperatura (rectal) debe mantenerse entre 34 y 35 ° C durante 72 horas. Después, el recalentamiento debe realizarse lentamente, y la temperatura central no debe subir más de 0.5 ° C / h⁸. La evidencia experimental está mostrando una mayor neuroprotección cuanto antes se inicie el tratamiento con hipotermia, durante la fase latente⁶. Así, parece que cuando es iniciada precozmente y mantenida durante 72 h, se producen mejoras en la recuperación electroencefalográfica y una disminución del edema citotóxico y la pérdida neuronal⁶. Cuando el retraso es mayor y la hipotermia se inicia tras el establecimiento de las crisis convulsivas, parece que no se obtiene mejoría histológica ni neurofisiológica⁶. Algunas revisiones sistemáticas están indicando que la hipotermia terapéutica puede reducir significativamente la muerte y la discapacidad a medio plazo después de la encefalopatía neonatal y que es segura en un entorno de cuidados intensivos⁹. Sin embargo, es esencial que los riesgos y beneficios de la hipotermia terapéutica se evalúen sistemáticamente en entornos de bajos recursos⁹.

La ausencia de recomendaciones por parte de organismos oficiales o sociedades científicas que apoyen explícitamente el uso clínico de esta opción terapéutica no ha sido impedimento, para que, sobre la base de la evidencia actual, el empleo de la hipotermia sea ya una realidad en muchas unidades neonatales. Gracias a esta intervención, la EHI moderada y grave ha dejado de ser una entidad huérfana de terapéutica y se ha constituido como una urgencia neurológica debido a la necesidad de iniciar la hipotermia antes de las 6 h de vida⁴.

1.3. Justificación

De este modo, como se ha venido comentando, la EHI es una problemática presente a nivel mundial, de forma que se habla de que el 23% de las muertes neonatales están directamente relacionadas con la asfixia al nacer¹⁰. Esto es una carga importante para el paciente, la familia y la sociedad, por lo que existe una necesidad urgente de mejorar los resultados en los bebés afectados¹⁰.

Hasta hace poco tiempo no se conocían opciones para evitar las lesiones que genera la hipoxia neonatal, pero la terapia de hipotermia inducida y moderada se está convirtiendo en un abordaje que puede suponer un importante cambio. Esta técnica se encuentra en proceso de implementación en los centros asistenciales, pese a que los datos apuntan a que se trata de una técnica efectiva y barata.

Es por esto por lo que este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura para conocer la eficacia de la técnica de hipotermia inducida en la reducción de la muerte y discapacidad neurológica en recién nacidos con EHI.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión integradora basada en una búsqueda de la literatura científica en las principales bases de datos de ciencias de la salud sobre el uso de la terapia de hipotermia inducida en el tratamiento de lesiones encefálicas graves en recién nacidos que han sufrido un episodio hipóxico-isquémico.

Para guiar la búsqueda se planteó una pregunta PICO que permitió establecer los términos de búsqueda. La pregunta planteada fue: ¿Es la terapia de hipotermia inducida eficaz para reducir la mortalidad o las lesiones encefálicas graves en recién nacidos con EHI?

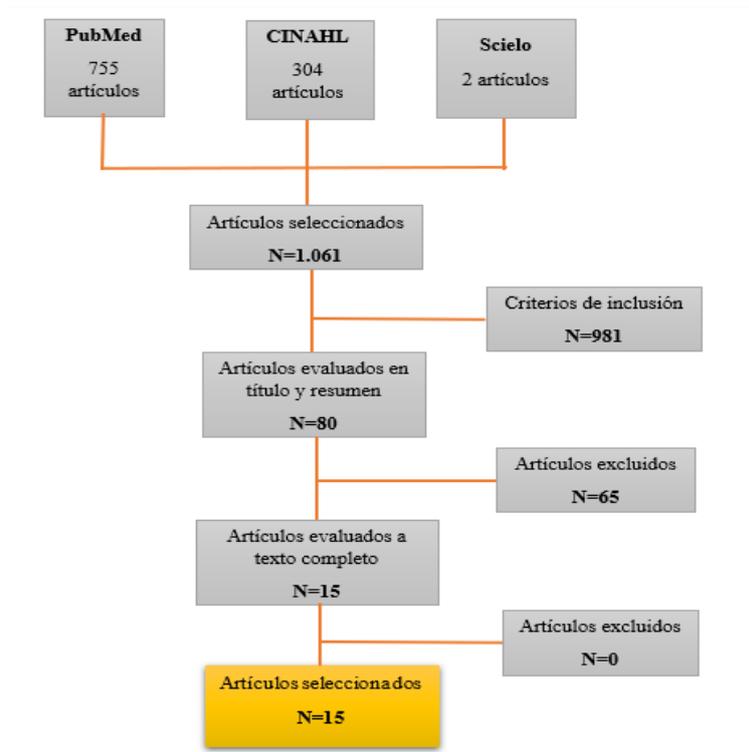
Las bases de datos consultadas para encontrar los artículos seleccionados fueron Pubmed, Scielo y CINAHL.

Para la búsqueda en la base de datos se utilizaron los descriptores “Infant, Newborn”, “Hypoxia, Brain”, “Hypothermia, Induced”, “Brain Ischemia” y los descriptores booleanos “AND” y “OR”. La cadena de búsqueda utilizada fue “Infant, Newborn” AND “Hypothermia, Induced” AND “Hypoxia, Brain” OR “Brain Ischemia”

Los criterios de inclusión establecidos para la selección de los artículos fueron: 1) Muestra constituida por recién nacidos de más de 36 semanas de gestación, 2) Uso exclusivo de terapia de hipotermia en recién nacidos con hipoxia neonatal iniciada durante las 6 primeras horas de vida, 3) Diseño de ensayos aleatorios controlados, 4) Idioma de publicación en inglés, 5) Antigüedad inferior a diez años.

La recogida de datos se llevó a cabo en los meses de febrero y marzo de 2019 y el proceso seguido para la selección de los trabajos que han formado parte de la revisión se puede observar en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos



Tras la búsqueda inicial, se eliminaron aquellos estudios claramente irrelevantes, que no se adecuaban al estudio o publicados por duplicado, así como los protocolos de estudio y las referencias sin acceso a resumen. A partir de esta primera búsqueda, se mantuvieron aquellas referencias potencialmente relevantes, quedando finalmente 15 referencias en total.

3. RESULTADOS

Tabla 1. Resultados del análisis de los trabajos seleccionados

AUTOR Y AÑO	MUESTRA	PAIS	INTERVENCION	RESULTADOS MEDIDOS	CONCLUSIONES
Gunn et al.¹¹ 2008	177 RN a término con encefalopatía neonatal GI: 91 GC: 86	Estados Unidos e Inglaterra	3 años (1999-2002) GI: enfriamiento de la cabeza durante 72h a $34,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ GC: cuidados estándar a $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.	-Incidencia de muerte o discapacidad severa a los 18 meses de edad. -Discapacidad neurodesarrollo: Gross Motor Function (GMF) y Bayley Mental Developmental Index (MDI)	-El tratamiento no afectó significativamente el grado de EHI en el día 4 (P= 0,001) -En todos los bebés con EHI moderado: los bebes del grupo de enfriamiento tuvieron un resultado más favorable que los bebés en el grupo control (P= 0,006) Los bebés con encefalopatía moderada pueden tener un pronóstico más favorable después del tratamiento con hipotermia que el esperado con una atención estándar.
Robertson et al.⁹ 2008	36 RN a término con encefalopatía neonatal GI: 21 GC: 15	República de Uganda	10 meses. (07/2007-10/2007) GI: enfriamiento de cuerpo entero con un colchón de agua manteniendo la temperatura a $33-34^{\circ}\text{C}$ durante 72 horas GC: cuidados estándar.	-Incidencia de muerte -Convulsiones en el día 2 y 3 - Resultados anormales en el examen neurológico a los 17 días en los supervivientes -Discapacidad Neurodesarrollo: Thompson scores y Sarnat stages	-Ocho niños murieron: siete en el grupo de hipotermia terapéutica y uno en el grupo de atención estándar. (Aunque en el grupo de hipotermia había 6 bebés con Sarnat III mientras que en el grupo control solo 1 bebé.) -6 bebés en el grupo de hipotermia y 2 bebés en el grupo control tuvieron convulsiones en los días 2 y 3. -8 bebés de 12 en el grupo de hipotermia; 4 bebés de 5 en el grupo control tuvieron resultados anormales en el examen neurológico hipotermia terapéutica con enfriamiento de todo el cuerpo es factible y barato en una unidad de cuidados especiales para bebés

Shankaran et al.¹² 2008	208 RN a término con encefalopatía neonatal GI:102 GC:106	Estados Unidos	GI: recibieron hipotermia a 33,5°C durante 72 horas GC: recibieron cuidados estándar.	-Muerte o discapacidad severa o moderada a los 18-22 meses de edad. -Discapacidad neurodesarrollo: Gross Motor Functional Classification System (GMFCS) y Bayley Scales of Infant Development II	en un entorno de bajos recursos. Se necesitan más ensayos aleatorios para determinar la seguridad y la eficacia -A los 18 meses, el grupo de hipotermia tuvo 24 muertes, 19 discapacidades severas y 2 discapacidades moderadas, mientras que el grupo de control tuvo 38 muertes, 25 discapacidades severas y 1 discapacidad moderada. Se ha demostrado la seguridad del enfriamiento de todo el cuerpo iniciado dentro de las 6 horas de edad a una profundidad de 33,5 ° C durante 72 horas. Sin embargo, la tasa de muerte y discapacidad sigue siendo alta, incluso con este método seguro de enfriamiento. En el ensayo NICHD, la hipotermia a 33,5 ° C durante 72 horas redujo la muerte y la discapacidad de los bebés con EHI moderado al 32% y el EHI grave al 72%. Los datos preclínicos sugieren que el enfriamiento temprano y con mayor profundidad puede ser más efectivo.
Azzopardi et al.¹³ 2009	325 RN a término con encefalopatía neonatal GI: 163 GC:162	Inglaterra	4 años (12/2002–11/2006) GI: cuidados intensivos e hipotermia inducida de 33,5°C durante 72h GC: solo cuidados intensivos.	-Índice de supervivencia con discapacidad neurológica. -Índice de mortalidad -Tasa de supervivencia sin discapacidad neurológica -Discapacidad neurodesarrollo: Bayley Mental Developmental Index (MDI) y Gross Motor Function Classification System (GMFCS)	-Supervivencia con discapacidad neurológica GI:32 GC:42 (p=0,13) -Mortalidad: GI:42 GC:44 bebés (P=0,78) -ligero aumento de la supervivencia sin discapacidad neurológica en el grupo de enfriamiento. IC del 95% (P= 0,003) -Entre los supervivientes se midió la reducción del riesgo de parálisis cerebral (P = 0,03), índice de desarrollo mental y desarrollo psicomotor (P = 0,03) y el Sistema de Clasificación de la Función

					<p>Motora Bruta (P = 0,01) todo ello aumentado en el grupo de enfriamiento. La hipotermia moderada inducida en lactantes con asfixia perinatal no redujo significativamente la tasa combinada de muerte o discapacidad grave pero los supervivientes tuvieron mejores resultados neurológicos.</p>
Rutherford et al.³ 2010	131 RN a término con encefalopatía moderada o severa GI: 67 GC: 64	Inglaterra	4 años (2002-2006) GI: enfriamiento en el que los bebés se mantuvieron a 33-34°C durante 72h GC: sin enfriamiento en el que la temperatura se mantuvo a 37°C.	<p>-Tasa de mortalidad -Discapacidad neurológica severa a los 18 meses de edad. -lesión del tejido cerebral -Discapacidad neurodesarrollo: Mental Developmental Index (MDI), Bayley infant scales (BSID-II) y Gross Motor Function Classification System (GMFCS)</p>	<p>-Discapacidad severa a los 18 meses: 41 bebés GI:19 GC:22 -Muertes:17 GI:6 GC:11 La hipotermia terapéutica se asoció con una reducción de las lesiones en los ganglios basales o el tálamo (p = 0,02), materia blanca (p = 0,01) y extremidad posterior anormal de la cápsula interna (p = 0,02). -los bebés enfriados tuvieron menos exploraciones predictivas de anomalías neuromotoras posteriores (p=0,03) La hipotermia terapéutica disminuye la lesión del tejido cerebral en niños con encefalopatía hipóxico-isquémica. El valor predictivo de la RM para el deterioro neurológico posterior no se ve afectado por la hipotermia terapéutica</p>
Simbruner et al.¹⁴ 2010	111 RN a término con encefalopatía moderada o severa GI: 53 GC: 58	Austria y Alemania	5 años (01/2001-04/2006) GI: se proporciona hipotermia manteniendo la temperatura a 33-34°C durante 72 horas	<p>-La tasa de muerte o discapacidad severa: neurologic Assessment on the basic of Thompson Score; Denver developmental questionnaire y cocientes de Desarrollo como the Griffiths</p>	<p>-La tasa de muerte o discapacidad severa fue de 51% en el grupo de hipotermia y un 38% en el grupo de normotermia (P= 0,001; IC=95%). -En el grupo con EHI grave, la hipotermia tuvo un efecto protector estadísticamente significativo (p=0,005 IC=95%).</p>

			GC: cuidados estándar manteniendo una temperatura de 37°C.	general quotient o Brunet-lezine quotient	Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos, a excepción del grupo de hipotermia que tuvo menores ataques clínicos.
Jacobs et al.¹⁵ 2011	221 RN a término con moderada o severa encefalopatía . GI:110 GC:111	Australia, Nueva Zelanda, Canada y Estados Unidos	6 años (02/2001 – 07/2007) GI: Hipotermia de cuerpo entero a 33,5 ° C (utilizando paquetes de gel refrigerados) durante 72 horas GC: cuidados estándares (37 ° C)	-Muerte o importante discapacidad neurosensorial a los 2 años. - Tasa de supervivencia sin discapacidad neurologica. -Discapacidad neurodesarrollo: Gross Motor Function Classification System (GMFCS); Mental Development Index score; Cognitive Scale score	-La terapia de hipotermia redujo el riesgo de muerte o discapacidad neurosensorial a los 2 años: GI: 55/107 GC:67/101 P= 0.03 La supervivencia sin discapacidad neurosensorial incrementó en el grupo de hipotermia. GI:42/106 GC:22/97 (P=0,01) La aplicación de hipotermia en todo el cuerpo es efectiva y parece ser segura cuando se inicia dentro de las 6 horas posteriores al parto en recién nacidos a término y casi a término con encefalopatía hipóxico-isquémica.
Bharadwaj et al.² 2012	124 RN a término con evidencias de encefalopatía GI:62 GC:62	India	1 año y 7 meses (09/2009- 04/2011). GI: enfriamiento usando paquetes de gel con tela para mantener la temperatura entre 33-34°C durante 72 horas. GC: cuidados estándar	-La tasa de mortalidad -El retraso en el desarrollo a los 6 meses -Combinación entre muerte y retraso en el desarrollo -Discapacidad neurodesarrollo: Baroda screening test developmental score	-El estado neurológico al momento del alta fue significativamente mejor en el grupo de Hipotermia (84%) comparado con el grupo control (60%) p<0,05 CI:95% - Hubo una menor mortabilidad en el grupo de TH (4,8%) en comparación con el grupo de control (9,7%) (p> 0,05 IC del 95%). - El retraso en el desarrollo a los 6 meses fue menor para los bebés en el grupo de TH (3,7%) en comparación con el grupo de control (22,7) (p <0,05; IC del 95%) - Combinación entre muerte y retraso en el desarrollo fue del 8,1% en el grupo TH en

					comparación con el 29% en el grupo control (p= 0,003; IC del 95%) La terapia de Hipotermia usando paquetes de gel reduce el riesgo de muerte o atraso en el desarrollo a los 6 meses de edad en bebés con EHI.
Shankaran et al.¹⁶ 2012	136 RN a término con encefalopatía moderada o severa. GI:73 GC:63	Estados Unidos	3 años (07/2000 – 05/2003) GI: recibió una terapia de Hipotermia en todo el cuerpo durante 72 horas mantenidos a 33-34°C GC: recibió cuidados intensivos Se observaron resultados a los 18 meses de edad	-Tasas de infarto cerebral -La tasa de muerte -Lesión del tejido cerebral -Exploraciones anormales en el examen neurológico. -Discapacidad neurodesarrollo: Baley II Mental Developmental Index (MDI) y Gross Motor Function Classification System (GMFCS)	-Exploraciones normales: GI:38 (52%) GC:22 (35%) (P=0,06) -Exploraciones anormales: GI:35 (48%) GC:41 (65%) (p=0,14) -lesiones cerebrales GI:30 GC:35 (p=0,12) -Hubo menos infartos en el grupo de hipotermia (12%) en comparación con el grupo control (22%). -No tuvo diferencias significativas en cuanto al número de muertes, siendo 7 en el grupo de hipotermia y 8 en el grupo control. (P=0,59) - Las lesiones cerebrales similares en los dos grupos, excepto que el perisilviano fue anormal en GI:5 (17%) GC:16 (46%) (p = 0,02) Se observaron menos áreas de infarto y una tendencia hacia exploraciones más normales en la RM cerebral después de la hipotermia de todo el cuerpo.
Shankaran, et al.¹⁷ 2012	190 niños entre 6 y 7 años con	Estados Unidos	4 años (09/2006-09/2010)	-Muerte o CI<70 a los 6 a 7 años -Tasa de mortalidad -Muerte o severa discapacidad	La tasa combinada de muerte o CI<70 fue más baja en el grupo de hipotermia, pero los resultados no fueron significativos (p=0,06)

	encefalopatía al nacer GI: 97 GC:93		GI: Al nacer fue sometido a hipotermia a 33,5°C durante 72 horas GC: recibió cuidados estándar al nacer. Ahora se evalúan los supervivientes a los 6 o 7 años.	-Supervivencia con CI<70 -Discapacidad neurodesarrollo: Gross Motor Function Classification System (GMFCS) IQ scores (Wechsler Preschool and primary Scale of Intelligence y Wechsler Intelligence Scale for children.	GI:46 niños (47%) GC:58 niños (62%) sin embargo, sí hay resultados estadísticamente significativos para la reducción de la mortalidad: GI:27 GC:41 (P=0,04) Y muerte o severa discapacidad 38 de 93 en grupo de hipotermia (41%) y 53 de 89 en grupo control (60%) (p=0,03) -Tasa de supervivencia con CI<70: GI:19/70 (27%) GC:17/52 (33%) (p=0,51) -muerte o moderada discapacidad: 51 de 97 en el grupo de hipotermia (53%) y 60 de 93 (65%) en el grupo control (p=0,14) la hipotermia tuvo tasas de mortalidad más bajas y no aumentó las tasas de discapacidad severa entre los sobrevivientes.
Shankaran et al.¹⁸ 2014	364 RN a término con encefalopatía GI1:95 GC1:96 GI2:90 GC2:83	Estados Unidos	3 años (10/2010 – 11/2013) GI1: hipotermia a 33,5°C durante 72h GC1: hipotermia a 33,5°C durante 120h GI2: hipotermia a 32°C durante 72h GC2: hipotermia a 32°C durante 120h	- Tasas de mortalidad de la UCIN	Un enfriamiento más prolongado, un enfriamiento más profundo, o ambos comparados con la hipotermia a 33,5 ° C durante 72 horas, no redujeron la muerte de la UCIN En recién nacidos con encefalopatía isquémica hipóxica moderada o grave GI1:7 (7%) GI2:13 (14%) GC1:15 (16%) GC2:14 (17%) Los resultados de seguridad fueron similares entre el grupo de 120 horas frente al grupo de 72 horas y el grupo de 32,0 ° C frente a 33,5 ° C

Gane et al.⁵ 2014	120 RN a término con encefalopatía neonatal GI:60 GC:60	India	3 años (03/2011-06/2013) GI: fueron enfriados colocando paquetes de gel cubiertos de tela en tórax, abdomen, cabeza y axila manteniendo una temperatura de 33-34°C durante 72 horas. GC: cuidados estándar	-Tasa de mortalidad -Retraso en el desarrollo - Evaluación del desarrollo neurológico: Developmental Assessment scale for Indian Infants (DASII) y Bayley Scales of Infant Development	La hipotermia en bebés con encefalopatía moderada o grave reduce la mortalidad, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en el grupo control 13.8% y en el grupo de hipotermia (7%) (p=0,36) sin embargo, si disminuye el retraso en el desarrollo con resultados estadísticamente significativos (p=0,001) en el grupo de hipotermia (9,43%) en comparación con el grupo control (36%) Por lo que este tratamiento mejora el resultado del desarrollo neurológico.
Azzopardi, et al.¹⁹ 2014	325 RN a término con asfixia perinatal encefalopática a GI:145 GC:132	Inglaterra	4 años (2002-2006) GI: recibió cuidado estándar y enfriamiento entre 33 y 34°C durante 72 horas. GC: recibió un cuidado estándar solamente. Se evaluó la función neurocognitiva a los 6-7 años.	-Supervivencia con CI de 85 o más. -Tasa de mortalidad -Supervivencia sin anomalías neurológicas -Riesgo de parálisis cerebral y discapacidad moderada -Discapacidad neuromotora: Gross Motor Function Classification System (GMFCS) y Manual ability Classification System.	-Hubo una mayor supervivencia con CI superior a 85 en el grupo de Hipotermia GI: 75 (52%) GC:52 (39%) (P = 0,04). -la mortalidad fue similar en ambos grupos (29% y 30%) -Hubo reducciones significativas en el grupo hipotermia en cuanto al Riesgo de parálisis cerebral (P = 0,03) y el riesgo de discapacidad moderada o grave (P= 0,03). -hubo una mayor supervivencia sin anomalías neurológicas en el grupo de hipotermia GI:65 [45%] GC:37 [28%] La hipotermia moderada tras la asfixia perinatal dio mejores resultados neurocognitivos en los supervivientes en la infancia
Celik et al.⁶ 2016	30 RN a término con EHI	Turquía	1 año (01/2010-07/2011)	-Mortalidad durante el periodo del estudio	-Murieron SHC:7 WBC:4 (P=0,667)

	SHC:17 WBC:13		SHC: enfriamiento selectivo de cabeza que se mantuvo una temperatura de 34-35°C durante 72 horas WBC: enfriamiento de cuerpo completo que se mantuvo una temperatura de 33-34°C durante 72 horas	- Tasa de discapacidad grave en los supervivientes -Tasa de muerte o discapacidad severa -Tasa de supervivientes sin discapacidad -Discapacidad neurodesarrollo: the Bayley Scales of Infant y Toddler Development, third edition (BSID-II)	-Entre los pacientes vivos, tuvieron discapacidades graves: SHC:6 WBC:4 (p = 0,671). -Combinacion de muerte o discapacidad severa SHC:(77%, n = 13) WBC:(67%, n = 8) no fue significativo (P = 0,562). -sobrevivientes sin discapacidad no difirieron significativamente entre ambos grupos SHC:3 WBC:4 (P = 0,614). No hubo diferencia significativa en cuanto a efectos adversos, desarrollo neuromotor a los 12 meses o tasa de mortalidad entre ambos grupos de hipotermia de bebes con EHI.
Laptook et al.²⁰ 2017	168 RN a término con moderada o severa encefalopatía hipóxico-isquémica GI:83 GC:85	Estados Unidos	8 años (04/2008-06/2016) GI: recibió un enfriamiento mantenido a 33,5°C durante 96 horas con GC: se mantuvieron los bebés a 37°C.	-Muerte o discapacidad a los 18-22 meses. -Discapacidad neurodesarrollo: Bayley Scales of Infant y Toddler Development III y The Gross Motor Function Classification Score (GMFCS)	La hipotermia iniciada de 6 a 24 horas después del nacimiento en comparación con el no enfriamiento provocó una probabilidad del 76% en la reducción de muerte o discapacidad en bebes con encefalopatía hipóxico-isquémica P= 0,86 IC del 95%; y un 64% de probabilidad de al menos un 2% menos de muerte o discapacidad. La hipotermia iniciada de 6 a 24 horas después del nacimiento puede tener beneficios, pero su efectividad es incierta.

GC: Grupo Control; GI: Grupo intervención; SHC: Hipotermia selectiva de cabeza; WBC: Hipotermia de cuerpo completo; RN: Recién nacido;

TH: terapia de hipotermia

Se recogieron un total de 15 artículos publicados entre 2008 y 2017 (Ver tabla 1). Los sujetos de estos ensayos eran recién nacidos con EHI neonatal a los que se les realizó una técnica de hipotermia inducida, pero, aunque todos los trabajos hacen uso de esta técnica, el modo de aplicación y las características de ésta difieren de unos trabajos a otros. Así, en el análisis se han observado principalmente que la técnica se utilizaba en cuerpo completo o únicamente en cabeza, y, por otro lado, con una profundidad y duración mayor o menor.

Además, la mayoría de los trabajos midieron el grado de discapacidad o la incidencia de muerte, pero algunos midieron otras variables como el retraso en el desarrollo, la supervivencia sin discapacidad neurológica y la lesión cerebral.

3.1. Hipotermia aplicada en la cabeza

Diferentes estudios han hecho uso de la hipotermia aplicada únicamente a nivel cefálico. Entre estos trabajos se encuentra el de Gunn et al.¹¹ y Celik et al.⁶

Gunn et al.¹¹ publicaron un ensayo clínico en 2008 en el que participaron 177 recién nacidos a término con encefalopatía neonatal, a los cuales aleatorizaron en GI (n=91) y GC (n=86). Al GI se le aplicó una terapia de enfriamiento en la cabeza durante 72 horas, comenzando antes de 6 horas tras el nacimiento y manteniendo una temperatura rectal de $34,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Mientras que al GC se le aplicaron cuidados estándar manteniendo la temperatura a $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ¹¹.

Celik et al.⁶ publicaron en 2016 un ensayo clínico en el que 30 recién nacidos a término con EHI con menos de 6 horas de vida fueron divididos al azar en dos grupos: grupo SHC (n=17) que recibió enfriamiento selectivo de cabeza, manteniendo una temperatura de $34-35^{\circ}\text{C}$ durante 72 horas y el grupo WBC (n=13) que recibió un enfriamiento de cuerpo completo, mantenida a una temperatura de $33-34^{\circ}\text{C}$ durante 72 horas. Se midieron y compararon los resultados durante 12 meses entre ambos grupos⁶.

En estos trabajos se midió la variable de incidencia de muerte o discapacidad. Así, se pudo observar que en el trabajo de Gunn et al.¹¹ en el día 4, un número mayor de bebés en el GI tuvieron resultados favorables en comparación con los bebés en el GC (31/45 versus 12/33; $P=0,006$). Por lo que concluyeron que los bebés con encefalopatía moderada pueden tener un pronóstico más favorable después del tratamiento con hipotermia que con una atención estándar¹¹. Mientras que el trabajo de Celik et al.⁶, se observó que 13 (77%) bebés pertenecientes al grupo SHC mostraron una combinación de

muerte o discapacidad severa, frente a 8 (67%) bebés del grupo WBC ($P = 0,562$). Por lo que los autores concluyeron que no hubo diferencia significativa en cuanto a muerte o discapacidad severa entre ambos grupos⁶.

3.2. Hipotermia aplicada en el cuerpo completo

Otros trabajos han utilizado una técnica diferente, fundamentada en el enfriamiento de cuerpo completo. En esta modalidad se establecen diferentes niveles de hipotermia en función de la temperatura y la duración.

3.2.1. Hipotermia de 33-34°C durante 72 horas

En los trabajos de Robertson et al.⁹, Azzopardi et al.¹³, Rutherford et al.³, Simbruner et al.¹⁴, Jacobs et al.¹⁵, Bharadwaj et al.², Shankaran et al.¹⁶, Gane et al.⁵, Shankaran et al.¹² y Shankaran et al.¹⁷ participaron recién nacidos a término con moderada o severa EHI neonatal y menos de 6 horas de vida. Estos fueron aleatorizados en GI y GC. Al GI se le aplicó cuidados estándar y un enfriamiento de cuerpo entero con colchones de agua o paquetes de gel congelados, manteniendo la temperatura rectal a 33-34°C durante 72 horas, comenzando no más de 2 horas tras el nacimiento. Por otro lado, los bebés del GC recibieron solamente cuidados estándar en incubadoras mantenidos a 37°C aproximadamente. Se observaron resultados a los 18 meses de edad, excepto en el trabajo de Gane et al.⁵ que se hizo un seguimiento de 12 meses para evaluar resultados.

Por otra parte, los trabajos de Shankaran et al.¹⁷ y Azzopardi et al.¹⁹ contaron con la participación de recién nacidos con EHI al nacer con menos de 6 horas de vida los cuales fueron asignados en GI y GC. La intervención fue similar a la expuesta en los trabajos anteriores. Así, el GI fue sometido a hipotermia de cuerpo completo manteniendo una temperatura de 33,5°C durante 72 horas mientras que el GC recibió cuidados estándar al nacer a una temperatura aproximadamente de 37°C. Sin embargo, en estos trabajos, los autores evaluaron los resultados de los supervivientes a los 6 o 7 años.

De forma general, en los trabajos que hicieron uso de esta modalidad de hipotermia se observó que las variables medidas eran tasa de muerte, incidencia de muerte o discapacidad, retraso en el desarrollo, supervivencia sin discapacidad neurológica y lesión cerebral. Aunque no todos los trabajos midieron todas estas variables.

En cuanto a la tasa de muerte, en el trabajo de Robertson et al.⁹ ocho niños murieron: siete en el grupo de hipotermia terapéutica y uno en el grupo de atención estándar. Si bien es

cierto, en el GI había 6 bebés con Sarnat III mientras que en el GC solo 1 bebé. Es decir, debido a la aleatorización de los bebés, hubo más bebés con discapacidad severa en el GI, por lo que concluyeron que se necesitan más ensayos aleatorios para determinar la seguridad y la eficacia de esta técnica⁹. Por otra parte, en el trabajo de Azzopardi et al.¹³ murieron 86 bebés en total, 42 del GI y 44 del GC (P=0,78). Por lo que los autores concluyeron que no había diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a la tasa de muerte¹³. Además, en el trabajo de Rutherford et al.³ 17 bebés murieron: 6 en el GI y 11 en el GC, sin diferencias significativas en ambos grupos (P=0,23)³. Según el trabajo de Bharadwaj et al.² hubo una menor mortalidad en el GI (4,8%) en comparación con el GC (9,7%) pero su diferencia no fue significativa (p>0,05)². Shankaran et al.¹⁶ no obtuvieron diferencias significativas en cuanto al número de muertes, siendo 7 en el GI y 8 en el GC (P=0,9)¹⁶. Por último, Gane et al.⁵ vieron que la hipotermia en bebés con encefalopatía moderada o grave reducía la mortalidad, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (GC 13.8% y 7% en el GI (P=0,36))⁵.

La segunda variable medida en este grupo de artículos fue la muerte o discapacidad severa. En primer lugar, en el trabajo de Shankaran et al.¹² a los 18 meses, el GI tuvo 24 muertes (P=0,68), 19 discapacidades severas (P=0,67) y 2 discapacidades moderadas (P=1,11), mientras que el GC tuvo 38 muertes (P=0,68), 25 discapacidades=0,67) y 1 discapacidad moderada (P=1,11). Esto parecía mostrar que la hipotermia a 33,5°C durante 72 horas redujo la muerte y la discapacidad de los bebés con EHI moderado al 32% y el EHI grave al 72%. Por lo que los autores concluyeron que se había demostrado la seguridad del enfriamiento de todo el cuerpo iniciado dentro de las 6 horas de edad a una profundidad de 33,5 ° C durante 72 horas. Sin embargo, la tasa de muerte y discapacidad seguía siendo alta, incluso con este método seguro de enfriamiento¹². Por su parte, en el trabajo de Simbruner et al.¹⁴ la tasa de muerte o discapacidad severa fue inferior en el GI (51%) en comparación del GC (83%) (P= 0,001). En el grupo con EHI grave, la hipotermia tuvo un efecto protector estadísticamente significativo (P=0,005). En este ensayo se observó que la hipotermia sistémica tenía un fuerte efecto neuroprotector y fue efectiva en el grupo de bebés con EHI severa.¹⁴ Por último, en el trabajo de Jacobs et al.¹⁵ la terapia de hipotermia redujo el riesgo de muerte o discapacidad neurosensorial a los 2 años, siendo el número de muertes o con discapacidad 55 de 107 en el GI y 67 de 101 en el GC (P=0,03). Además, concluyeron que la aplicación de hipotermia en todo el cuerpo fue efectiva para reducir el riesgo de muerte o discapacidad neurosensorial y parecía ser

segura cuando se iniciaba dentro de las 6 horas posteriores al parto en recién nacidos a término y casi a término con encefalopatía hipóxico-isquémica¹⁵.

La tercera variable valorada fue el retraso en el desarrollo. Solo dos artículos dentro de este grupo la midieron. El trabajo de Bharadwaj et al.², en el cual el retraso en el desarrollo a los 6 meses fue significativamente menor para los bebés en el GI (3,7%) en comparación con el GC (22,7%) ($p < 0,05$). Por lo que finalmente concluyeron que la terapia de hipotermia reducía el riesgo de muerte o retraso en el desarrollo a los 6 meses de edad en bebés con EHI². Por otro lado Gane et al.⁵ recogieron que la terapia de hipotermia disminuía el retraso en el desarrollo con resultados estadísticamente significativos ($p=0,001$) ya que en el GI se observó un 9,43% de bebés afectados en comparación con el GC en que se observó un 36%. Así que los autores concluyeron que este tratamiento mejoraba el resultado del desarrollo neurológico⁵.

La cuarta variable analizada fue la supervivencia sin discapacidad neurológica. Esta variable la midieron solo dos artículos dentro de este grupo. El trabajo de Azzopardi et al.¹³ en el que hubo un ligero aumento significativo de la supervivencia sin discapacidad neurológica en el grupo de enfriamiento, 71 de 163 bebés en GI (44%) vs 45 de 162 bebés en GC (28%) ($P=0,003$). Por lo que los autores concluyeron que la hipotermia moderada en lactantes con asfixia perinatal tuvo mejores resultados neurológicos¹³. Por otro lado, el trabajo de Simbruner et al.¹⁴ se observó que la supervivencia sin discapacidad neurosensorial incrementó significativamente en el GI, ya que en este grupo 42 bebés de 106 no presentaron esta discapacidad, frente a 22 bebés de 97 en el GC ($P=0,01$)¹⁴.

La última variable que se midió dentro de este grupo fue la tasa de lesión cerebral. Dos artículos midieron esta variable. El primero de ellos fue el de Rutherford et al.³ en el que la hipotermia terapéutica se asoció con una reducción de las lesiones en los ganglios basales o el tálamo ($P=0,02$), materia blanca ($P=0,01$) y extremidad posterior anormal de la cápsula interna ($P=0,02$) por lo que los autores concluyeron que la hipotermia terapéutica disminuía la lesión del tejido cerebral en niños con encefalopatía hipóxico-isquémica³. El segundo fue el trabajo de Shankaran et al.¹⁶ en el que las lesiones cerebrales fueron similares en ambos grupos, por lo que no hubo diferencia significativa, excepto en el perisilviano que fue anormal en 5 bebés (17%) del GI y en 16 bebés (46%) del GC ($P=0,02$). El patrón de lesión cerebral se relacionó con la muerte o discapacidad entre los supervivientes. Cada aumento del patrón de lesión cerebral se asoció de manera independiente con un doble aumento en las probabilidades de muerte o discapacidad¹⁶.

Finalmente, en los trabajos donde se observan los resultados a los 6-7 años se valoraron dos de las variables anteriormente mencionadas. En primer lugar, la mortalidad, en la que en el trabajo de Azzopardi et al.¹⁹ fue similar en ambos grupos (29% y 30%), no habiendo diferencia significativa ($P=0,81$)¹⁹. Sin embargo, en el trabajo de Shankaran et al.¹⁷ se observaron resultados estadísticamente significativos para la reducción de la mortalidad: en el GI hubo 27 muertes y en el GC 41 ($P=0,04$)¹⁷.

La otra variable medida a los 6-7 años de edad fue la combinación de mortalidad y discapacidad severa, la cual se valoró en el trabajo de Shankaran et al.¹⁷. Así, se observó que esta combinación fue superior en el GC con diferencias significativas ya que 38 bebés de 93 en el GI presentaron esta combinación frente a 53 de 89 en el GC ($P=0,03$). De este modo, los autores concluyeron que la hipotermia tuvo resultados de tasas de mortalidad más bajas y no aumentó las tasas de discapacidad severa entre los sobrevivientes¹⁷.

3.2.2. Hipotermia de menos de 33.0°C y/o de más de 72h

En 2014 un ensayo clínico aleatorizado fue publicado por Shankaran et al.¹⁸ en el que participaron 364 recién nacidos a término con encefalopatía moderada o severa con no más de 6 horas de vida. Estos sujetos fueron divididos en un diseño factorial 2x2 en el que se dividieron en dos grupos, que a su vez se dividieron en 4 según la profundidad del enfriamiento (33,5 o 32,0°C) y según el tiempo de enfriamiento (72 o 120 horas). Al grupo 1 ($n=95$) se le aplicó hipotermia a 33,5°C durante 72 horas; al grupo 2 ($n=96$) se le aplicó hipotermia a 33,5°C durante 120h; el grupo 3 ($n=90$) recibió hipotermia a 32°C durante 72h y el grupo 4 ($n=83$) recibió hipotermia a 32°C durante 120h. Todos los grupos fueron enfriados con mantas refrigeradoras, se midieron y se compararon los resultados¹⁸.

Laptook et al.²⁰ en 2017 publicaron un ensayo clínico aleatorizado en el que 168 recién nacidos a término de entre 6 y 24 horas de vida con moderada o severa encefalopatía hipóxico-isquémica fueron divididos en GI ($n=83$) que recibió un enfriamiento de cuerpo completo mantenido a 33,5°C durante 96 horas con el sistema Hyper-hypothermia blanketrol y GC ($n=85$) donde se mantuvieron los bebés a 37°C²⁰.

Respecto a los trabajos de este grupo, se observó que las variables medidas eran tasa de muerte e incidencia de muerte o discapacidad. Solo dos ensayos están incluidos en este grupo y no se puede establecer una comparación de variables entre ellos pues cada uno mide una variable diferente. Por una parte, se encuentra el trabajo de Shankaran et al.¹⁸ en el que un enfriamiento más prolongado, un enfriamiento más profundo, o ambos

comparados con la hipotermia a 33,5°C durante 72 horas, no redujeron la muerte de la UCIN en recién nacidos con encefalopatía isquémica hipóxica moderada o grave. Hubo 7 muertos (7%) en el grupo 1; 13 (14%) en el grupo 2; 15 (16%) en el grupo 3 y 14 (17%) en el grupo 4. Los resultados de seguridad fueron similares entre el grupo de 120 horas frente al grupo de 72 horas y el grupo de 32°C frente a 33,5°C ($P=0,12$)¹⁸. Por otro lado, se encuentra el trabajo de Laptook et al.²⁰ en el que la hipotermia iniciada de 6 a 24 horas después del nacimiento a 33,5°C durante 96h en comparación con el no enfriamiento provocó una probabilidad del 76% en la reducción de muerte o discapacidad en bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica ($P= 0,86$); y un 64% de probabilidad de al menos un 2% menos de muerte o discapacidad. Lo que finalmente concluyeron los autores es que la hipotermia puede tener beneficios, pero su efectividad es incierta²⁰.

4. DISCUSIÓN

El análisis realizado de los 15 artículos seleccionados arroja una serie de datos importantes. Dos de los trabajos analizados, hacen uso de la técnica de enfriamiento exclusivo a nivel cefálico, mostrando resultados dispares y observándose que no está claro si reduce la muerte o discapacidad neurológica en bebés con EHI. Si bien es cierto, los datos son escasos y diversos.

El resto de los artículos plantearon una estrategia de enfriamiento de cuerpo entero, marcando diferencia en cuanto a la temperatura y duración de la misma.

Así, en aquellos trabajos en que se hizo uso de una temperatura de 33-34°C y una duración de 72 horas, no se observó una reducción la muerte en bebés con EHI. Esto parece contrastar con la revisión sistemática realizada por Martínez et al.²¹ En esta revisión se analizaron 10 ensayos clínicos controlados y randomizados, con un total de 1.320 recién nacidos, en los cuales reportaron un menor riesgo de muerte en niños con enfriamiento corporal total o de la cabeza en los primeros 18 meses en comparación con los que recibían tratamiento estándar²¹.

En cambio, en el análisis realizado en este trabajo se ha recogido una reducción de la combinación de muerte y discapacidad severa a los 18 meses. Esto concuerda con lo expuesto por Martínez et al.²¹, pues en 3 de los ensayos que analizaron hubo un seguimiento hasta los 18 meses con un total de 767 recién nacidos, en los que se observó un riesgo combinado de muerte y discapacidad severa que fue significativamente más bajo en los recién nacidos con enfriamiento comparado con los recién nacidos que recibieron cuidados estándar. Se mostró, además, que el enfriamiento incrementaba la supervivencia con un desarrollo neurológico normal comparado con aquellos niños que recibieron cuidados estándar los 18 meses de seguimiento²¹, lo cual también coincide con lo recogido en esta revisión.

El análisis realizado también concuerda con los resultados recogidos en la revisión de Silveira et al.¹⁰, en la cual encontraron pruebas de ensayos clínicos aleatorios en los que se demuestra que la hipotermia inducida (33,5-34,5°C) cuando se inicia dentro de la ventana de 6 horas después del nacimiento de los recién nacidos a término con asfixia, es beneficiosa tanto en reducción de la mortalidad como en la mejora del desarrollo neurológico en el seguimiento a los 18 meses de vida. Y, además, realizan una diferencia

entre los beneficios de la hipotermia en EHI moderado y en EHI grave, siendo menos efectiva en la segunda¹⁰.

La revisión realizada por Gancia et al.²² también observa una reducción en la mortalidad y la discapacidad del desarrollo neurológico a los 12 a 24 meses de edad, con efectos más favorables en las formas menos severas de EHI. Solo unos pocos ensayos reclutaron recién nacidos <36 semanas de edad gestacional o encefalopatía leve a moderada con déficit de base (BD) <16²².

Otra de las revisiones que concuerda con los resultados de los trabajos analizados fue la de Sinha et al.²³ en la cual el resultado neurológico en el momento del alta y a los 18 meses de edad es mejor en los neonatos que recibieron enfriamiento de todo el cuerpo que en el GC. El resultado neurológico normal a los 18 meses de edad es del 70% en comparación con el grupo de control del 43% con (P = 0,02)²³.

Por su parte, una revisión realizada por Chiang et al.⁸, que habla sobre las variables de la mortalidad y la discapacidad de los neonatos con EHI, también muestra la mejora de la supervivencia y la disminución de la tasa de discapacidad, aunque la muerte y discapacidad sigue siendo elevada⁸.

En el análisis de los trabajos recogidos no está claro si la hipotermia inducida a una temperatura de 33-34°C redujo la lesión cerebral, pues solo hay dos ensayos y ambos difieren en cuanto a resultados. Por el contrario, en la revisión de Chiang et al.⁸, un subestudio anidado del ensayo TOBY involucró al 40% de los bebés con este tipo de hipotermia. La imagen de resonancia magnética (MRI) administrada a una edad media de 8 días muestra que las lesiones en los ganglios basales y el tálamo, en la extremidad posterior de la cápsula interna y en la sustancia blanca se reducen, pero no en la corteza, después de la terapia de hipotermia⁸.

Además, la revisión realizada por Gancia et al.²² recoge varias variables que no se han recogido en el análisis realizado, como es la reducción del infarto cerebral y las convulsiones. Gancia et al.²² asegura que el accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal es la causa más común de parálisis cerebral (PC), y la hipotermia reduce el tamaño del infarto en un 44%. También la hipotermia puede disminuir las convulsiones en los recién nacidos con encefalopatía²².

Por otra parte, la revisión de Sinha et al²³. también recoge una variable no mencionada en los trabajos analizados, y es el retraso cognitivo, el cual a los 18 meses de edad fue menor que en el GC²³.

En cuanto a los trabajos en que se hizo una valoración a los 6-7 años de los niños que presentaron esta problemática, se observa que se redujo la combinación de muerte o discapacidad neurológica pero los datos no eran claros en cuanto a la mortalidad.

Por último, aquellos trabajos en que la estrategia utilizada fue una temperatura menor de 33°C y/o una duración mayor de 72 horas, se observó una falta de reducción tanto de la tasa de muerte como de la combinación de muerte y discapacidad neurológica. Estos resultados no se han observado en otras revisiones previamente realizadas.

La realización de este trabajo plantea una serie de limitaciones que es importante tener en cuenta a la hora de interpretar y hacer uso de sus resultados.

Esta revisión de la literatura científica ha consistido en el análisis de 15 artículos en los que se hacía uso de la hipotermia para el tratamiento de la EHI en recién nacidos. Si bien el número de artículos es considerable, la información aportada es muy heterogénea, lo que hace que sea complicado realizar afirmaciones acerca de este tratamiento. Esta heterogeneidad se ha visto reflejada tanto en la forma de realización de la técnica de hipotermia, como en las variables que medían y el tiempo en el que observaban los resultados, pues la mayoría de los trabajos hacían un seguimiento hasta los 18 meses, pero algunos plantearon un análisis hasta los 6-7 años.

En algunas variables que se han recogido en los resultados, como son la lesión cerebral, la supervivencia sin discapacidad neurológica o el retraso en el desarrollo solo hay dos trabajos que las midan, de forma que la información existente es bastante reducida e insuficiente para poder extrapolar si esas variables presentan modificaciones ante este tratamiento.

Además, algunos de los artículos contaban con un tamaño muestral pequeño, por lo que, a la hora de extrapolar resultados, hay que interpretarlos con cautela dado que la generalización se hace más complicada.

5. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión, y tras analizar una serie de ensayos clínicos se ha podido comprobar que la técnica de hipotermia en bebés que nacen con EHI puede tener beneficios como son la reducción de la mortalidad o discapacidad, reducción del retraso en el desarrollo o aumento de supervivientes sin discapacidad neurológica, pero su efectividad es incierta aún en cuanto a la lesión cerebral.

En cuanto a la realización de la intervención, no hay evidencias científicas que aseguren la modalidad más eficaz de administración, pues los resultados de la aplicación de la técnica solamente en la cabeza o en todo el cuerpo no han mostrado diferencias.

Por otra parte, realizar la técnica de forma más profunda (enfriamiento a menos de 33°C) o más prolongada (durante más de 72 horas) no asegura unos mejores resultados. Pero también hay pocos artículos que así lo muestren.

Finalmente, parece necesario plantear nuevas investigaciones que permitan obtener datos más concretos y ayuden a establecer un protocolo específico para poder aplicar esta intervención.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2011;11(3):125–33.
2. Bharadwaj SK, Vishnu Bhat B. Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: A randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2012;58(5):382–8.
3. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):39–45.
4. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr.* 2011;75(5):1–341.
5. Gane BD, Bhat V, Rao R, Nandhakumar S, Harichandrakumar KT, Adhisivam B. Effect of therapeutic hypothermia on DNA damage and neurodevelopmental outcome among term neonates with perinatal asphyxia: A randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2014;60(2):134–40.
6. Celik Y, Atici A, Gulasi S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatr Int.* 2016;58(1):27–33.
7. Blackmon LR, Stark AR, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia: A Neuroprotective Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics.* 2006;117(3):942–8.
8. Chiang M, Jong Y, Lin C. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):475–83.
9. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings : a pilot randomised. *Lancet.* 2005;372:801–3.

10. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6):S78–83.
11. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic Hypothermia Changes the Prognostic Value of Clinical Evaluation of Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr*. 2008;152(1).
12. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled Trial of Whole-Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *NIH*. 2010;122(4).
13. Azzopardi D V., Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *Surv Anesthesiol*. 2010;54(3):132–3.
14. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Mucic R. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771–8.
15. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(8):692–700.
16. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(6):F398–404.
17. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K., et al. Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;2085–92.
18. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA*. 2017;318(1):57.

19. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:140–9.
20. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(16):1550–60.
21. Martínez C, Pouso C, Borbonet D, Bidegain M, Goldberg R. Neuroprotección mediante hipotermia moderada en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Pediatr Urug*. 2011;82(3):159–70.
22. Gancia P, Pomero G. Therapeutic hypothermia in the prevention of hypoxic-ischaemic encephalopathy: new categories to be enrolled. *J Matern Neonatal Med*. 2012 Oct 8;25(sup4):86–8.
23. Sinha R, Venkatnarayan K, Negi V, Sodhi K, John B. The effect of whole body cooling in asphyxiated neonates with resource limitation: Challenges and experience. *J Clin Neonatol*. 2018;7(1):7.