

Facultad de Enfermería y Podología



TRABAJO DE FIN DE GRADO EN ENFERMERÍA

Curso académico 2016/2017

**"Hipotermia terapéutica en la agresión hipóxico-isquémica
en prematuros de < 35 semanas de gestación"**

Alba Amado Cabanas

Junio 2017

Directores del trabajo: María Luisa Goday Berini
María Sobrido Prieto

CONTENIDO

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	pág.4
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	pág.5
RESUMEN.....	págs.6,7
ABSTRACT.....	págs.8,9
1. INTRODUCCIÓN.....	págs.10-12
2. PREGUNTA DE ESTUDIO Y OBJETIVOS.....	pág.13
3. METODOLOGÍA.....	pág.14
3.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	pág.14
3.2. Establecimiento de variables.....	pág.15
3.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	pág.16
3.3.1. Búsqueda de revisiones sistemáticas.....	pág.16
3.3.2. Búsqueda de estudios originales.....	págs.17,18
3.3.3. Gestión de la bibliografía localizada.....	pág.18
3.3.4. Diagrama de flujo.....	pág.19
4. RESULTADOS	
4.1. Análisis de resultados.....	pág.20
4.1.1. Estimación global de las variables.....	págs.20-24
4.1.2.Tabla de síntesis.....	págs.25,26
5. DISCUSIÓN.....	págs.27-29
5.1. Limitaciones del estudio.....	pág.30

6. CONCLUSIONES.....pág.31

7. BIBLIOGRAFÍA.....págs.32-34

ANEXOS

ANEXO I. Clasificación Sarnat de los estadios clínicos de la EHI.....pág.35

ANEXO II. Actuación durante la HT.....págs.36-38

ANEXO III. Secuelas según grado de EHI.....pág.39

ANEXO IV. Secuelas según lesión en región cerebral.....pág.40

ANEXO V. Criterios de inclusión a la HT de los neonatos con EHI...pág.41

ANEXO VI. Resultados e inclusión de RS.....págs.42-45

ANEXO VII. Resultados e inclusión de estudios originales.....págs.46-59

ANEXO VIII. Análisis descriptivo de cada estudio.....págs.60-62

INDICE DE ACRÓNIMOS

EHI	ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA
RN	RECIÉN NACIDO
SG	SEMANAS DE GESTACIÓN
HT	HIPOTERMIA TERAPÉUTICA
RM	RESONANCIA MAGNÉTICA
RS	REVISIÓN SISTEMÁTICA
ECA _s	ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS
CP	CARDIOPULMONAR
CR	CARDIORESPIRATORIA
EEG	ELECTROENCEFALOGRAMA
PC	PARÁLISIS CEREBRAL

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

<i>Tabla I.</i> Criterios de inclusión y exclusión.....	<i>pág. 13</i>
<i>Tabla II.</i> Estrategia de búsqueda RS.....	<i>pág. 15</i>
<i>Tabla III.</i> Estrategia de búsqueda de artículos originales Pubmed....	<i>pág. 16</i>
<i>Tabla IV.</i> Estrategia de búsqueda de artículos originales Web Of Science.....	<i>pág. 16</i>
<i>Tabla V.</i> Estrategia de búsqueda de artículos originales Scopus.....	<i>pág. 17</i>
<i>Tabla VI.</i> Extracción de resultados.....	<i>págs. 24, 25</i>
<i>Tabla VII.</i> Clasificación de Sarnat.....	<i>pág. 33</i>
<i>Tabla VIII.</i> Actividades durante la HT.....	<i>págs. 34-36</i>
<i>Tabla IX.</i> Secuelas según el grado de EHI.....	<i>pág. 37</i>
<i>Tabla X.</i> Secuelas según lesión en región cerebral.....	<i>pág. 38</i>
<i>Tabla XI.</i> Criterios de inclusión a la HT de los neonatos con EHI.....	<i>pág. 39</i>
<i>Tabla XII.</i> Resultados e inclusión RS.....	<i>págs. 40-44</i>
<i>Tabla XIII.</i> Resultados e inclusión artículos originales Pubmed..	<i>págs. 45-55</i>
<i>Tabla XIV.</i> Resultados e inclusión artículos originales Web of Science.....	<i>págs. 56-60</i>
<i>Tabla XV.</i> Resultados e inclusión artículos originales Scopus....	<i>págs. 60, 61</i>

FIGURAS

<i>Figura I.</i> Diagrama de flujo.....	<i>pág. 18</i>
---	----------------

RESUMEN

Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome de disfunción neurológica en las primeras horas de vida tras una deficiencia en el aporte de oxígeno y/o perfusión sanguínea al cerebro del recién nacido durante el nacimiento. Esta entidad se considera una de las principales causas de morbilidad neurológica y de disfunción multiorgánica o muerte en el recién nacido (RN) y de discapacidad permanente en los supervivientes.

La neuroprotección con hipotermia terapéutica en el recién nacido con EHI ha demostrado reducir la muerte y la discapacidad a largo plazo. Esta terapia consiste en disminuir la temperatura en 3-4°C en las primeras 6 horas de vida durante 72 horas.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar en base a la evidencia científica actual, los beneficios de esta terapia en prematuros de edad gestacional < a 35 semanas.

Metodología

Para la realización de la presente revisión sistemática, se ha llevado a cabo una búsqueda en las principales bases de datos. Con la ayuda de un gestor de referencias (Mendeley), se han eliminado los duplicados, evaluando los resultados siguiendo los criterios de inclusión y exclusión y las variables previamente establecidas, para realizar un análisis de los estudios seleccionados.

Resultados

Se seleccionaron un total de 3 artículos que analizan la HT como un método neuroprotector en la EHI en una muestra de 36 recién nacidos prematuros de edad gestacional < a 35 semanas.

Conclusión

En la prematuridad, la vulnerabilidad del cerebro y la inmadurez en la termoregulación hacen que esta terapia implique mayores riesgos que beneficios y que las tasas de morbilidad y de mortalidad sean demasiado altas para definir a la HT como tratamiento de elección ante la EHI de estos pacientes.

Palabras clave: hipotermia terapéutica, encefalopatía hipóxico-isquémica, recién nacidos.

ABSTRACT

Introduction

Hypoxic-ischemic encephalopathy (IHE) is defined as a syndrome of neurological dysfunction in the first hours of life after a deficiency in oxygen supply and/or adequate perfusion to the newborn's brain during birth. This entity is considered one of the main causes of neurological morbidity and of multiorgan dysfunction or death in the neonate and of permanent disability in the survivors.

Neuroprotection with therapeutic hypothermia in the newborn with IHE has been shown to reduce death and disability in the long term. This therapy consists in lowering the temperature at 3-4 °C in the first 6 hours of life for 72 hours.

The objective of our work is to evaluate and reflect, based on the current scientific evidence, the benefits of the use of this therapy in premature < 35 weeks of gestation.

Methodology

For the realization of the present systematic review, an exhaustive search has been carried out in the main databases.

With the help of a reference manager (Mendeley), the duplicate articles have been eliminated, evaluating the results following the inclusion and exclusion criteria and the previously established variables, to carry out an analysis of the selected studies.

Results

We selected a total of 3 articles that analyzed HT as a neuroprotective method in the EHI in a sample of 36 preterm infants of gestational age <35 weeks.

Conclusion

In prematurity, the vulnerability of the brain and the immaturity in the thermoregulation make this therapy involve greater risks than benefits and that the morbidity and mortality rates are too high to define HT as the treatment of choice for the HIE of these patients.

Keywords: therapeutic hypothermia, hypoxic ischemic encephalopathy, newborns

1. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome clínico de disfunción neurológica de gravedad y pronóstico variable (*Anexo I*)^{1,2} que resulta de la falta de oxígeno y sangre al cerebro en el momento del nacimiento^{1,3}.

Este trastorno es una de las principales causas de morbilidad neurológica y de afectación multiorgánica o muerte en el recién nacido (RN) y de discapacidad permanente para los supervivientes³⁻⁵, expresada por la presencia aislada o combinada de retraso del desarrollo, parálisis cerebral, trastorno neurosensorial, déficit cognitivo, trastorno conductual o epilepsia^{6,7}.

Actualmente afecta de 1 a 3 de cada 1000 RN vivos de edad gestacional \geq de 36 semanas de gestación (SG)⁴. Esto se traduce en que aproximadamente cada año de 500 a 1500 neonatos en nuestro país presentarán inmediatamente tras el nacimiento^{1,8} un estado caracterizado por dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteración para despertar y mantener la vigilia, alteración de la actividad motora, el tono muscular y los reflejos y, con frecuencia, convulsiones^{1,6}.

A nivel mundial, el 11,1% de los RN vivos cada año son prematuros y la tasa parece estar aumentando. La literatura difiere en la incidencia de la EHI en estos neonatos, afectando desde 1,3 a 9 cada 1000 nacidos vivos prematuros⁹⁻¹¹.

Debido al grave impacto en la salud, junto con las implicaciones sociales, económicas y legales, esta entidad constituye un problema sociosanitario relevante^{4,5,12} y, por consiguiente, una urgencia neurológica en la que es preciso establecer una rápida y bien ordenada actuación.

Durante el siglo XX, no existían intervenciones terapéuticas específicamente dirigidas a prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la EHI, utilizándose únicamente un tratamiento sintomático^{3,8,13}.

Esto ha cambiado a principios del siglo XXI, cuando la reducción de la temperatura corporal en 3-4 °C en las primeras 6 horas de vida y mantenida durante 72 horas ha demostrado ser eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad en los supervivientes con EHI moderada/grave en RN de edad gestacional \geq a 36 semanas^{3,4,6}.

En la actualidad, y debido a su capacidad neuroprotectora, la hipotermia terapéutica (HT) se ha convertido en el tratamiento de elección ante esta patología.

La HT se utilizó principalmente para la asfixia neonatal en 1955¹⁴ y, curiosamente, el frío ya se empleaba en los RN para estimular la respiración espontánea tras el nacimiento, al introducirlos en agua fría¹⁵.

Como respaldo a la HT, se destacan revisiones centradas en su seguridad y beneficios como tratamiento neuroprotector⁹, recalcando la de Jacobs et al¹⁶, en cuya conclusión final afirma que esta intervención es eficaz para reducir la prevalencia de muerte y discapacidad asociada a la EHI moderada-grave en neonatos de edad gestacional \geq a 35 semanas.

Encontramos varias formas de administrar la hipotermia: la hipotermia pasiva, empleando el enfriamiento natural mediante la no aplicación o la retirada de fuentes de calor exógeno, el empleo de bolsas de gel o el uso de ventiladores y, por otro lado, la hipotermia activa, con equipos tecnológicos servocontrolados o con control manual, más utilizados y que mantienen la temperatura diana sin fluctuaciones durante la terapia³.

Este tratamiento no está exento de complicaciones, ya que puede producir alteraciones en la coagulación, arritmias, hipotensión, hiperglucemia, etc¹. Por ello, durante el ingreso, además de una estrecha vigilancia y control neurológico, es preciso realizar unos cuidados y evaluaciones seriadas de ciertos parámetros(*Anexo II*)^{1,6,17}.

Tras la administración de esta terapia se realiza una evaluación neurológica mediante estudios de neuroimagen con resonancia magnética

(RM) para valorar la gravedad y la existencia de secuelas según el grado de EHI (*Anexo III*)¹⁸⁻²⁰ y la región del cerebro afectada (*Anexo IV*)^{21,22}.

En algunos grupos de RN, como en los RN prematuros de edad gestacional < a 35 semanas, la eficacia de la HT no está evidenciada. La consideración en la práctica clínica de enfriar a estos RN exige individualización y responsabilidad, previo consentimiento informado de los padres (*Anexo IV*)^{3-6,8}.

2. ELABORACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO Y OBJETIVOS

Después de realizar una lectura de la bibliografía hallada, por lo expuesto anteriormente y con la finalidad de obtener un conocimiento más profundo y actualizado sobre el tema, nos planteamos la siguiente pregunta:

"¿Es la hipotermia terapéutica beneficiosa para la encefalopatía hipóxico-isquémica en prematuros de edad gestacional < 35 semanas?"

Objetivo general

- Demostrar los efectos beneficiosos de la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 35 semanas.

Objetivos específicos

- Conocer el grado de reducción de morbilidad neurológica en estos pacientes tras la terapia.
- Valorar la posible reducción de mortalidad relacionada con esta patología gracias a la HT.
- Valorar la posible discapacidad en los supervivientes.

3. METODOLOGÍA

La revisión sistemática (RS) de la literatura se realizó siguiendo la metodología indicada en el reglamento para la realización de los Trabajos Fin de Grado de la Facultad de Enfermería y Podología.

La finalidad de nuestro estudio es conocer los efectos beneficios de la HT en la EHI en RN prematuros de edad gestacional < 35 semanas.

La búsqueda se llevó a cabo en las principales bases de datos.

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para la realización de la búsqueda se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

	CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN
TIPO DE ESTUDIO	RS ECAs	
TIPOS DE PARTICIPANTES	RN prematuros de EG < 35 semanas	Animales Otras edades
CRITERIO DIAGNÓSTICO	EHI	
TIPO DE INTERVENCIÓN	HT	Neuroprotección mediante fármacos
COBERTURA CRONOLÓGICA	Sin filtros: RS 2007-2017: ECAs	
IDIOMAS	Inglés y español	

Tabla I. Criterios de inclusión y exclusión

3.2. ESTABLECIMIENTO DE VARIABLES

Para llevar a cabo el análisis de la información obtenida se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Número de pacientes (muestra): Nos interesa conocer el número total de los pacientes incluidos en los estudios, sabiendo que cuanto mayor sea el tamaño muestral, mayor fiabilidad.
- Año de publicación del estudio
- Procedencia (país de origen) del estudio
- Características diferenciadoras de los pacientes: Nos interesa conocer la EG del RN, el peso, la puntuación Apgar, el pH del cordón umbilical...
- Grado de severidad de la EHI: Sabiendo que los grados son leve, moderada y severa.
- Características de la hipotermia terapéutica:
 - Forma de administrar la HT: corporal/selectiva de cabeza
 - Temperatura central (en °C)
 - Duración/interrupción de la terapia (en horas)
- Complicaciones asociadas a la hipotermia terapéutica: Conocidas como efectos adversos de la propia terapia.
- Resultados tras hipotermia terapéutica: Los parámetros que nos interesa conocer para comprobar la eficacia de la intervención llevada a cabo en los estudios son los tres siguientes:
 - Patrones de lesión cerebral (RM)
 - Discapacidad en supervivientes
 - Tasa de mortalidad

3.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Con el objetivo de localizar la literatura existente sobre el tema de estudio, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos en abril del 2017.

Utilizaremos RS y ECAs puesto que son la fuente más fiable en cuanto a evidencia científica y estadística.

Los listados de referencias de las RS y de los ECAs se encuentran en los *anexos VI y VII*, respectivamente.

3.3.1. BÚSQUEDA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se procede a realizar, en primer lugar, una búsqueda en una de las bases de datos especializadas en RS: Pubmed.

Se localizaron **38 resultados**, y, tras eliminación de **6 duplicados** por actualizaciones, todos han sido excluidos por no cumplir los criterios de inclusión.

Base de datos Medline (Pubmed)

("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) AND "Hypothermia, Induced"[Mesh]	
<u>Límites:</u>	
Tipo de documento	Revisiones sistemáticas
Idiomas	Inglés y español
Edad	Recién nacido de 0 días a 23 meses
Raza	Humana
Resultados	38
Selección	0
Para ver resultados de búsqueda consultar anexo IV	

Tabla II. Estrategia de búsqueda RS

3.3.2. BÚSQUEDA DE ESTUDIOS ORIGINALES

Se ha realizado la búsqueda en tres bases de datos: Pubmed, Web of science y Scopus.

Base de datos Medline (Pubmed)

<i>("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) AND "Hypothermia, Induced"[Mesh]</i>	
Límites:	
Tipo de documento	Ensayos clínicos
Idiomas	Inglés y español
Edad	Recién nacido de 0 días a 23 meses
Raza	Humana
Años	2007-2017
Resultados	62
Selección	0
Para ver resultados de búsqueda consultar anexo V	

Tabla III. Estrategia de búsqueda de artículos originales Pubmed

Se han encontrado **62 resultados** y, tras eliminación de **10 duplicados y actualizaciones**, todos han sido excluidos por no cumplir los criterios de inclusión.

Web of science

<i>Tema: (hypothermi*) AND Título: (preterm* OR prematur*) AND Tema: (Hypoxic ischemic)</i>	
Límites:	
Tipo de documento	Artículo
Idiomas	Inglés y español
Años	2007-2017
Resultados	23
Selección	2
Para ver resultados de búsqueda consultar anexo V	

Tabla IV. Estrategia de búsqueda de artículos originales WOS

Se han encontrado **23 resultados** y, tras eliminación de **1 duplicado** y de aquellos que no cumplían los criterios de inclusión, hemos **seleccionado 2** de ellos.

Scopus

<i>Title-Abs-Key: (hypothermi*) AND Title: (preterm* OR prematur*) AND Title-Abs-Key: (Hypoxic ischemic)</i>	
<u>Límites:</u>	
Tipo de documento	Artículo
Idiomas	Inglés y español
Años	2007-2017
Resultados	7
Selección	1
Para ver resultados consultar anexo V	

Tabla V. Estrategia de búsqueda de artículos originales Scopus

Se han encontrado **7 resultados** y, tras la eliminación de **4 duplicados** y de aquellos que no cumplían los criterios de inclusión, hemos **seleccionado 1** de ellos.

3.3.3. GESTIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA LOCALIZADA

Una vez realizada la búsqueda en las diferentes bases de datos, los resultados fueron descargados en el gestor de referencias bibliográficas *Mendeley*, con el fin de eliminar todos los duplicados existentes.

De estas referencias, se ha analizado el título y el resumen con el objetivo de conocer si se adaptan a los criterios establecidos en nuestro trabajo. En algunos casos ha sido necesario acceder al texto completo.

3.3.4. DIAGRAMA DE FLUJO

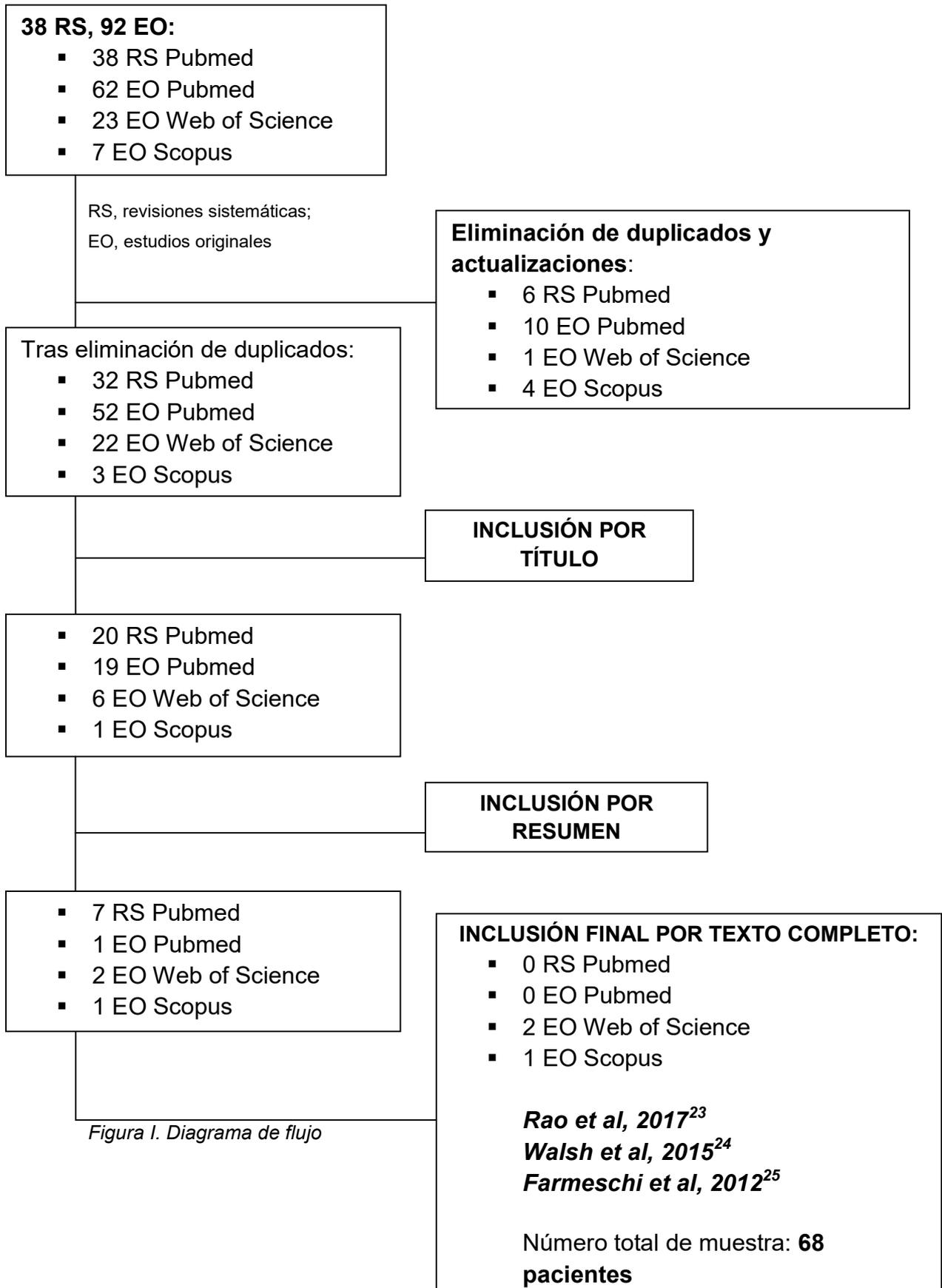


Figura 1. Diagrama de flujo

4. RESULTADOS

De los 3 ensayos clínicos aleatorizados²³⁻²⁵ utilizados obtenemos un total de 68 pacientes. Todos presentan EHI y a todos se les administra HT.

4.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1.1. ESTIMACIÓN GLOBAL DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

A continuación se hace una descripción de los resultados de acuerdo a las diferentes variables de estudio. Para conocer el análisis más detallado de cada estudio consultar *Anexo VIII*.

Pacientes (muestra): En los 3 ECAs²³⁻²⁵ utilizados se maneja una muestra de 68 RN con EHI de distinta gravedad, siendo 32 de 68 RN a término y 36 de 68 RN prematuros de edad gestacional < a 35 semanas.

Año de publicación del estudio: Los años de nuestros artículos son los siguientes: 2017²³, 2015²⁴ y 2012²⁵.

Procedencia:La procedencia o países de origen de las tres publicaciones incluidas en nuestro estudio son EEUU^{23,24} e Italia²⁵.

Características diferenciadoras de los pacientes: En los estudios con los que hemos trabajado para llevar a cabo esta RS²³⁻²⁵ se utilizan varios subpartados dentro de esta variable:

- La edad gestacional, con una media de 39,3 semanas para los RN a término y de 33,5 semanas para los RN prematuros, objeto de nuestro trabajo.
- El peso, medido en gramos, con un valor medio de 3342 en los RN a término y de 2218,5 en los prematuros.

- La puntuación Apgar, basada en un puntaje total de 1 a 10 y considerándose normal entre 7 y 10 puntos, medida al minuto y a los 5 minutos de vida en los dos primeros estudios^{23,25} y también a los 10 minutos en un tercer estudio²⁴. Para ver puntuaciones detalladas consultar *Tabla VI*²³⁻²⁾.
- En los tres artículos trabajados²³⁻²⁵, el pH en sangre arterial del cordón umbilical ha tenido un valor aproximado \leq a 7,00, tanto en RN prematuros como en RN a término, estimando un valor normal de 7.28²⁶.
- Sabiendo que el exceso de base fluctúa entre +5 y -12 mEq/L²⁶, solo dos artículos^{23,25} valoran el déficit de base, con un valor medio de 14,5 mEq/L en el grupo de RN prematuros y de 13,5 mEq/L en los RN a término en el primer artículo²³ y de 25,5 mEq/L en RN prematuros en el segundo²⁵, lo que supone acidosis metabólica intraparto.
- El evento centinela que más ha ocurrido en los 3 ECAs²³⁻²⁵ ha sido el desprendimiento de placenta, sobre todo en el grupo de RN prematuros. Sin embargo, uno de los artículos²³ describe otras causas, destacando el cordón umbilical alrededor del cuello del feto como el evento centinela más frecuente en los RN a término, ocurriendo en 7 de 32 RN de este grupo.
- En el requisito de intubación al ingreso, un artículo²³ encuentra una mayor necesidad por parte del grupo de RN prematuros (25 de 31 prematuros) que en los RN a término (20 de 32 RN a término), así como un mayor período de ventilación, con una media de 5 días más, lo que implica una mayor estancia hospitalaria.

En un segundo artículo²⁵ se describe a un paciente prematuro con necesidad de reanimación cardiopulmonar y ventilación con

presión positiva intermitente. El otro artículo²⁴ no aporta información en este subapartado.

- Por último, un artículo²³ describe que tanto el grupo de los RN a término como los RN prematuros sufren convulsiones (12 de 32 RN a término y 11 de 31 prematuros).

Grado de severidad de la EHI: Esta variable la dividimos en leve, moderada y severa según la clasificación de Sarnat (*Anexo I*)^{1,2}. En los tres artículos²³⁻²⁵ se describe una severidad leve en 2 RN prematuros, moderada en 25 y severa en 9; mientras que en los RN a término, 27 tenían una gravedad moderada y 5 una EHI severa.

Características de la HT: Hemos utilizado varios subapartados dentro de esta variable:

- Dos artículos^{23,25} describen la forma de administrar la HT de manera sistémica en el cuerpo entero, tanto en los RN prematuros como en los RN a término, mientras que en otro artículo²⁴ la hipotermia se administra de forma selectiva en la cabeza. Por lo tanto, a un mayor número de RN prematuros se le ha administrado enfriamiento corporal.
- En cuanto a la temperatura central (rectal), dos artículos^{23,25} exponen una media de 35,1°C para el grupo de RN prematuros. Los RN a término tenían una temperatura central media de 34,3°C. La temperatura rectal alcanzada durante la HT ha sido, pues, mayor en los RN prematuros. El tercer artículo²⁴ no incluye de manera detallada la temperatura de los RN prematuros de su muestra de estudio, pero sí comenta que el objetivo de esta será siempre superior a 35 °C.

- No se ha completado la duración de la terapia en ningún estudio²³⁻²⁵, siendo el recalentamiento temprano más frecuente en los RN prematuros que en los RN a término.
- Además, dos estudios^{23,25} describen que la necesidad de óxido nítrico y de anestésicos y anticonvulsionantes durante la terapia es mayor en los RN prematuro, ya que durante la fase de mantenimiento de la temperatura, estos RN presentan un alto riesgo de estrés término, por lo que puede ser necesaria la sedación⁸.

Complicaciones asociadas a la terapia: Existe un mayor porcentaje de complicaciones asociadas a la terapia en los RN prematuros (90%) respecto a los RN a término (81,3%), lo que resulta significativo debido a la pequeña muestra y que indica que la mayoría de los RN sufren alguna complicación, en donde las más frecuentes han sido la hipocalcemia, la coagulopatía, la bradicardia, la hiperglucemia, la hipotermia más allá de los 3-4°C de descenso estipulados, entre otras.

Resultados tras HT: Obtenemos un porcentaje más alto y de mayor gravedad de lesiones cerebrales en los RN prematuros (aproximadamente el 80% de los RN prematuros sufren lesiones) que en los RN a término (59,4%).

Si analizamos este dato de acuerdo a la localización, observamos que en un artículo²³, la prevalencia de lesión en la sustancia blanca es mayor en los RN de menor edad gestacional.

Esto se traduce en que los RN prematuros presentarán un mayor retraso cognitivo y del desarrollo, parálisis cerebral y un deterioro neurosensorial en un alto porcentaje después del tratamiento con hipotermia.

Un segundo estudio²⁴ también describe parálisis cerebral, retraso cognitivo y del desarrollo en sus RN prematuros tras la terapia.

En un tercer artículo²⁵ se demuestra la ausencia de lesión cerebral y de hemorragia, sin problemas de succión o deglución, con una función cardiorrespiratoria y un examen de electroencefalograma normal en su RN prematuro.

Para mayor detalle, consultar *Tabla VI*²³⁻²⁵.

Por último, solamente 5 RN prematuros mueren tras la HT, sufriendo todos ellos EHI severa.

4.1.2. TABLA DE SÍNTESIS

A continuación, presentamos la extracción de resultados de nuestros 3 ECAs²³⁻²⁵ de forma esquematizada dividida en dos tablas (*Tabla VI*)²³⁻²⁵, una con las características diferenciadoras de la muestra a estudio y otra con las características de la HT y los resultados tras su administración.

Ref.	Año y país	Pacientes (muestra)	Características diferenciadoras de los pacientes								Grado de severidad de la EHI
Rao R et al.,²³	2017, EEUU	n ₁ =31 n ₂ =32	EG (media semanas): n ₁ =34,7 n ₂ =39,3	Peso (media gr): n ₁ = 2518 n ₂ =3342	Apgar 1 min, media (rango de puntos): n ₁ = 1 (0-2) n ₂ = 2 (1-3) Apgar 5 min, media (rango de puntos): n ₁ = 3 (1-6) n ₂ = 4 (2-5)	pH cordón (media): n ₁ = 7,02 n ₂ = 7,01	Déficit de base (media): n ₁ = 14,5 n ₂ = 13,5	Evento centinela: <ul style="list-style-type: none"> Despr. placenta: n₁= 13 n₂=5 Cordón alrededor del cuello: n₁= 4 n₂= 7 Prolapso de cordón: n₁= 3 n₂=0 Ruptura uterina: n₁=0n₂=2 	Necesidad intubación: n ₁ =25 n ₂ =20 Período ventilación, media días (rango): n ₁ =4 (1-10) n ₂ =1 (0-5)	Convulsiones: n ₁ =11 n ₂ =12	Leve: n ₁ =2 n ₂ =0 Moderada: n ₁ =21 n ₂ =27 Severa: n ₁ =8 n ₂ =5
Walsh WF et al.,²⁴	2015, EEUU	n=4	EG (semanas): n ₁ =35 ¹ n ₂ =32 n ₃ =33 n ₄ =32	Peso (gr): n ₁ =2170 n ₂ =2000 n ₃ =2800 n ₄ =1780	Apgar 1/5/10min: n ₁ =1/2/2 n ₂ =0/0/1 n ₃ =0/0/3 n ₄ =1/1/6	pH cordón: n ₁ =6,6 n ₂ =6,86 n ₃ =6,69 n ₄ =6,87		Evento centinela: n ₁ = Despr. pl. n ₂ = Despr. pl. n ₃ = Despr. pl. n ₄ = Despr. pl.			n ₁ =Moderada n ₂ =Moderada n ₃ =Severa n ₄ =Moderada
Farme schi L et al.,²⁵	2012, Italia	n=1	EG (semanas): 34 ⁶	Peso (gr): 1950	Apgar 1 min: 2 Apgar 5 min: 7	pH cordón: 6,99	Déficit de base: 25,5	Evento centinela: Despr. pl.	Necesidad reanimación CP	Ventilación con presión positiva intermitente	Moderada

Tabla VI. Tabla de síntesis ²³⁻²⁵. n₁, n, muestra a estudio (recién nacidos prematuros); n₂, muestra control (recién nacidos a término); EG, edad gestacional; Despr pl, dresprendimiento de placenta; CP, Cardiopulmonar; EHI, encefalopatía hipóxico-isquémica. *Algunas variables no constan dentro de nuestros estudios.

Ref.	Características de la HT			Complicaciones asociadas a la terapia			Criterios de resultados tras HT (patrones de lesión cerebral, discapacidad en supervivientes y tasa de mortalidad)		
Rao R et al.,²³	Tipo de HT: <ul style="list-style-type: none"> • Corporal pasiva: n₁=15 n₂=26 • Corporal activa: n₁=16 n₂=6 T^a central HT pasiva/activa (media °C): n ₁ = 35,2 n ₂ =34,3	Recalentar sin completar HT: n ₁ =6 n ₂ =4	Necesidad de óxido nítrico: n ₁ =6 n ₂ =2	Coagulopatía: n ₁ =20 n ₂ =14	Hiperglucemia (>200 mg/dL): n ₁ =18 n ₂ =10	Hipocalemia (<3,5 mEq/L): n ₁ =17 n ₂ =22	Examen RM: n ₁ = a los 6 días n ₂ = a los 5 días		
				Bradicardia (<80 lpm): n ₁ =8 n ₂ = 13	Hipoglucemia (<45 mg/dL): n ₁ =7 n ₂ =2	Hipocalcemia (<8,6 mg/dL): n ₁ =22 n ₂ =20			
				Hipotermia (<33°C): n ₁ =6 n ₂ =10	Leucopenia (<5000/mm³): n ₁ =4 n ₂ =0	Hiponatremia (<135 mEq/L): n ₁ =28 n ₂ =27	Lesión corteza cerebral: n ₁ =11 (36,7%) n ₂ =6 (18,8%)	Lesión tronco encefálico: n ₁ =4 (13,3%) n ₂ =1 (3,1%)	Lesiones moderadas: n ₁ = 7 n ₂ = 4
				Necrosis cutánea: n ₁ =1 n ₂ =0	Neutropenia (<1000/mm³): n ₁ =1 n ₂ =0		Lesión cerebelo: n ₁ =4 (13,3%) n ₂ =0 (0%)	Tasa de mortalidad: n ₁ =4 (EHI grave) n ₂ =0	L. ausentes: n ₁ = 6 n ₂ = 13
Walsh WF et al.,²⁴	Selectiva de cabeza: gorro + manta T^a central objetivo (°C): >35	Duración: n ₁ =2h n ₂ =16h n ₃ =24h		Hipotermia sistémica			n₁, a los 4 años: Microcefálico, incapacidad para comer, retraso mental severo, parálisis cerebral, epilepsia		
							n₂, a los 4 años: Parálisis cerebral severa, nivel de desarrollo de 6 meses		
							n₃, a los 3 años: Muerte por insuficiencia respiratoria		
							n₄, a los 3 años: Parálisis cerebral moderada		
Farme schi L et al.,²⁵	Corporal activa T^a central (°C): 34,9	Interrupción antes de 72h	Necesidad anestésicos y anticonv.	Coagulopatía: Trombocitopenia moderada (65000/mm ³) Bradicardia (78 lpm)	Sangrado cutáneo y de mucosas		Examen RM: a las 2 semanas		
							Sin signos de lesión cerebral ni hemorragia	Función cardiorrespiratoria normal	
							Sin problemas de succión y deglución	Examen EEG normal	

(Cont.) **Tabla VI. Tabla de síntesis**²³⁻²⁵. n₁, n, muestra a estudio (recién nacidos prematuros); n₂, muestra control (recién nacidos a término); Anticonv, anticonvulsionantes; RM, resonancia magnética; EEG, electroencefalograma;. *Algunas variables no constan en nuestros estudios.

5. DISCUSIÓN

El objetivo de esta RS ha sido demostrar los efectos beneficiosos que se atribuyen a la HT en la EHI en recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 35 semanas.

Tan solo hemos encontrado 3 artículos que cumplan los criterios de inclusión.

Cabe señalar que la terapia se comenzó a realizar en el año 2010 en hospitales de España mientras que en otros países ya se había implantado con anterioridad, por lo que la falta de bibliografía en nuestro idioma y que solamente se disponga de estudios procedentes de EEUU y de otros países de Europa puede deberse a este hecho.

La HT ya ha sido claramente establecida en RN con una edad gestacional \geq a 35 semanas¹⁶, defendiendo su eficacia y seguridad en la reducción de la mortalidad, morbilidad y la discapacidad en los supervivientes.

Sin embargo en RN con una edad gestacional $<$ a 35 semanas, las circunstancias clínicas son más sensibles, lo que podría provocar que estos RN fueran intencionalmente excluidos de ECAs de HT debido a características clínicas propias de la prematuridad, que pueden dar lugar a cierta confusión, como por ejemplo la presencia de acidosis, enmascarse por la inmadurez fisiológica o darse en patologías diferentes a la EHI.

Esto puede justificar la pequeña muestra de los tres artículos²³⁻²⁵, no obstante, existen otros factores ajenos a la situación puramente clínica, como la posibilidad de que existan controversias sobre lo que sería ético en estos casos, al tratarse de RN más vulnerables con una probabilidad de mayores riesgos que beneficios.

El consentimiento informado de los padres también puede influir en estos casos ya que tendrían la última palabra en la decisión de intervención o no intervención una vez conocidos los riesgos que se presentan.

Al realizar este estudio, se ha observado que en los artículos seleccionados²³⁻²⁵ las características de los pacientes en la terapia han sido prácticamente iguales independientemente de la edad gestacional, como la puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos \leq a 5, un pH de sangre arterial del cordón umbilical \leq a 7,00, entre otras.

Destaca una alta incidencia del desprendimiento de placenta en RN de edad gestacional $<$ a 35 semanas. Esto puede ser debido a que un alto porcentaje de los eventos centinela en RN prematuros pertenecen a este tipo.

El tejido cerebral de los prematuros de edad gestacional $<$ a 35 semanas presenta una menor capacidad neuroprotectora después de una agresión hipóxico-isquémica en comparación con los RN a término, lo que justifica que la mayor parte de la muestra de RN prematuros tenga una EHI moderada o severa, incluyendo también en nuestro estudio los que sufrían EHI leve.

En relación con el tipo de HT, parece ser menos efectivo el método selectivo de cabeza que la hipotermia sistémica corporal, con peor desenlace para los supervivientes, ya que la hipotermia en todo el cuerpo lograría enfriar regiones más profundas del cerebro y, por lo tanto, tener resultados más beneficiosos³. Esta podría ser la razón por la cual a la mayoría de la muestra se le administra el enfriamiento sistémico.

Cabe destacar que la inmadurez de la termorregulación en RN prematuros $<$ a 35 semanas predispone a un mayor riesgo de estrés por frío, lo que explica que ningún RN de este grupo completara las 72 horas protocolizadas de la terapia y que los RN a término toleraran una temperatura central inferior.

Asimismo, el uso de fármacos anestésicos ha sido mayor en los RN prematuros, puesto que, al presentar ese mayor riesgo de estrés término, será necesaria la sedación durante la fase de mantenimiento de la temperatura, lo que conlleva la necesidad de un mayor intervencionismo.

Las complicaciones asociadas a la terapia han sido más frecuentes en el grupo de menor edad gestacional, destacando la hiperglucemia, un factor de riesgo muy peligroso para estos RN que puede afectar al neurodesarrollo a largo

plazo. Dado el elevado número de complicaciones, cabe cuestionarse si los riesgos de la propia terapia serán mayores que los beneficios.

En el estudio de **Rao et al**²³ se observa que las tasas de lesión cerebral en RN prematuros de edad gestacional < a 35 semanas fueron más altas y de mayor gravedad que en los RN a término y también superiores a las reportadas en la literatura en neonatos \geq 35 semanas de gestación¹⁶, lo que pone en duda la eficacia de la HT en los RN prematuros de nuestro estudio.

El mayor número de lesiones en los RN prematuros y de discapacidad en los supervivientes pueden ser reflejo de una menor edad gestacional y de la vulnerabilidad selectiva del cerebro inmaduro en ese momento.

La diferencia en la mortalidad tras la terapia entre RN prematuros < a 35 semanas y RN a término, a pesar de la pequeña muestra, resulta preocupante y certifica el riesgo que conlleva administrar este tratamiento en estos pacientes.

Dada la incertidumbre de un mayor número de riesgos que de beneficios de la HT en RN prematuros creemos que esta terapia no sería recomendable, por el momento, fuera de ECAs.

Si bien es cierto que los resultados observados en el estudio de **Farneschi et al**²⁵ son alentadores, sería necesario la realización de más ECAs con una muestra más grande que 68 RN que confirme la eficacia de esta intervención terapéutica.

Fuera de los criterios clínicos, y basándonos en cuestiones éticas, cabe la posibilidad de que esta terapia nunca llegue a tener un respaldo suficiente para ser considerada como tratamiento de elección en RN prematuros < 35 SG con EHI.

Por todo lo expuesto anteriormente, los resultados obtenidos hay que tomarlos con cautela ya que no se ha encontrado evidencia suficiente que apoye el uso de la HT en estos pacientes debido a su mayor susceptibilidad a efectos adversos y a lesiones de mayor gravedad.

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Podemos incluir la ausencia de un grupo control de RN prematuros de edad gestacional < a 35 semanas con EHI no tratados con HT, algo que no se puede superar sin ensayos clínicos. Como respuesta a esta limitación, nos hemos apoyado en los resultados obtenidos en el grupo de RN a término del primer estudio²³.

Además, la pequeña muestra con la que trabajamos no resulta significativa y por lo tanto extrapolable a la práctica. Esta limitación solo podría superarse con nuevos estudios en un futuro que incluyan un mayor número de RN prematuros de edad gestacional < a 35 semanas.

Por otro lado, no disponer de datos de un seguimiento completo del neurodesarrollo a largo plazo en todos los pacientes nos impide llegar a conclusiones fiables.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión sistemática se puede concluir que:

- Los RN prematuros de edad gestacional $<$ a 35 semanas tienen una alta tasa de complicaciones asociadas a la HT.
- En la prematuridad, la vulnerabilidad del cerebro y la inmadurez en la termoregulación hacen que esta terapia sugiera mayores riesgos que beneficios.
- Las altas tasas de lesión cerebral y de discapacidad en los supervivientes hacen que sean necesarios más ECAs para recomendar la HT como un tratamiento de elección en la EHI en RN prematuros de edad gestacional $<$ a 35 semanas.
- La tasa de mortalidad presenta un porcentaje más elevado en estos prematuros con edad gestacional $<$ a 35 semanas que en estudios previos de RN con edad gestacional \geq a 35 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vento M, Moro M. Asfixia intraparto. Encefalopatía hipóxica isquémica. En: Máximo Vento Torres. De guardia en neonatología: protocolos y procedimientos de los cuidados neonatales. 3ª ed. Barcelona: ERGO; 2016.481-489.
2. Casado Flores J, Serrano A. Urgencias y tratamiento del niño grave. 2013;377-381.
3. Lemus-Varela ML, Sola A, Golombek S, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D et al. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. NeoReviews.2016; 17(9):554-566.
4. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, Agut T et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-/isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. An Pediatr. 2012; 77(2):88-97.
5. Gómez F, Vega C, Mirás J, Arnáez J. Neuroprotección con hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-siquémica en pediatría. Bol Pediatr.2014;54:148-155.
6. García-Alix A, Alarcón Allen A. Hipotermia terapéutica en el recién nacido a término o casi término con encefalopatía hipóxico-isquémica. An Pediatr. 2013;11(4):212-217.
7. Boylan G, Kharoshankaya L, Wusthoff C. Seizures and hypothermia: Importance of electroencephalographic monitoring and considerations for treatment. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20(2):103-108
8. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M Cbañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-siquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr. 2011; 75(5): 341.e1-441.e20.

9. Beck S, Wojdyla D, Say L. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.*2010; 88(1):31–38.
10. Chalak LF, Rollins N, Morriss MC, Brion LP, Heyne R, Sánchez PJ. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation. *J Pediatr.*2012;160:388–94.
11. Schmidt JW, Walsh WF. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.*2010; 3:277–84.
12. Wachtel E, Hendricks-Muñoz K. Current Management of the Infant who Presents with Neonatal Encephalopathy. *Curre Problems Pediatr Adolescent Health Care.* 2011;41(5):132-153.
13. Allen K. Moderate Hypothermia. Moderate Hypothermia-is selective head cooling or whole body cooling better? *Adva Neonatal Care.* 2014;14(2):113-118.
14. Westin B, Einhorning G. An experimental study of the human fetus with special reference to asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr* 1955;44(103):79–81.
15. Iwata O, Iwata S. Filling the evidence gap: How can we improve the outcome of neonatal encephalopathy in the next 10 years? *Brain and Development.* 2011;33(3):221-228.
16. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1): 1-112.
17. Fernández Tuñas MC, Prego Boente R, Couce Pico ML, Pérez Muñuzuri A. Cuidados al paciente neonato con hipotermia inducida. *Metas Enferm.* 2015;18(5).56-59.
18. Johnston M, Fatemi A, Wilson M, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *The Lancet Neurology.* 2011;10(4):372-382.
19. Shankaran S. Current Status of Hypothermia for Hypoxemic Ischemia of the Newborn. *Indian J Pediatr.* 2014;81(6):179-184.

20. Mantínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Anales Pediatría*. 2014; 81(1):52.e1-52.e14.
21. Flores-Compadre JL, Cruz F, Orozco G, Vélez A. Hipoxia perinatal y su impacto en el desarrollo. *Rev. Chil. Neuropsicol*. 2013; 8(1): 26-31.
22. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Aliz A, Salas S. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr*. 2014; 81(1):52.e1-52.e14.
23. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 183, 37-42.
24. Farneschi L, Mori A, Tataranno ML, Muraca MC, Rodriguez DC, Giomi S et al. Therapeutic hypothermia in a late preterm infant. *J Maternal-Fetal Neonat Med*. 2012; 25:125–127.
25. Walsh WF, Butler D, Schmidt JW. Report of a pilot study of Cooling four preterm infants 32–35 weeks gestation with HIE. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2015; 8(1): 47-51.
26. Bernardez-Zapata F, Moreno-Rey C. Valores normales de gases en la vena del cordón umbilical durante el postparto y postcesárea inmediato en fetos de términos normales. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82:170-176.

ANEXOS

ANEXO I. CLASIFICACIÓN DE SARNAT DE LOS ESTADÍOS CLÍNICOS DE LA EHI

	Grado I (Leve)	Grado II (Moderado)	Grado III (Severa o Grave)
Capacidad para despertar	Normal	Letargia o estupor moderado	Coma o estupor grave
Tono muscular	Hipotonía global, con mayor distribución proximal superior	Hipotonía global	Hipotonía global, flacidez
Postura	Ligera flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflejo de moro	Hiperreactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo de succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Función autonómica	Simpática	Parasimpática	Disminuida
Pupilas	Midriasis	Miosis	Posición media
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Raras
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	≤24 horas	De 2 a 14 días	Horas a semana

Tabla VII. Clasificación de Sarnat^{1,2}

ANEXO II. ACTUACIÓN DURANTE LA HT

	PERIODICIDAD	OBSERVACIONES
Informar a los padres		Los padres deben ser informados de las ventajas y desventajas de la intervención terapéutica. Es recomendable concretar la información en un consentimiento informado.
Canalización de vena y arteria umbilical		
Control y registro T ^a Transcutáneo Rectal/esofágico	Continua. C/15 min las primeras 4 h. C/h las primeras 12h. C/4h durante el mantenimiento C/15-30 min en el recalentamiento	Comprobar la correcta colocación y rotarlos El rectal se debe introducir 5-6 cm. El esofágico se colocará en el tercio inferior del esófago
Control de la ventilación	C/ingreso-12-24-48-72h	La saturación de O² se monitorizará de forma continua Se comprobará el tipo de ventilación, los sistemas de ventilación empleados, la saturación transcutánea y la perfusión
Sistema respiratorio	Control de la frecuencia respiratoria	

Sistema cardiovascular	EKG continuo	
Control de la FC	Continua mediante monitor	Se considera bradicardia si < 80 lpm y taquicardia si >120 lpm
Control de la TA	Continua mediante monitor	TAM > 40 mm Hg para garantizar la perfusión. Posible hipertensión.
Hidroelectrolítico	Control de diuresis horaria; análisis de orina c/ingreso-12-24-48-72h	Mediante sonda vesical o bolsa Restricción hídrica, aporte intravenoso de 40-50 cc/kg/día
Sistema neurológico		
Control EEG/aEEG	Continuo	Puede verse afectado por fármacos
RMN	Al final de la terapia	Predicción de secuelas neurológicas. No se afecta por la HT
Doppler cerebral	Una durante las primeras 48h y otra al finalizar la terapia	Indicador de la perfusión cerebral Para descartar otras lesiones, hemorragias, etc
Biomarcadores	Cuando precise	Suero, orina y LCR
Control de piel y tegumentos	Cambios posturales c/turno	Evitar la aparición de úlceras por presión y necrosis de la grasa subcutánea
Muestras		
Analítica venosa	C/ ingreso-12-24-48-72h	Aumenta el tiempo de sangrado y alteración de los factores de coagulación-

Gasometría		Mantener electrolitos en niveles fisiológicos, teniendo en cuenta que Ca y Mg estarán disminuidos
	C/ingreso-12-24-48-72h	La PCO ² suele verse afectada, mantener en 40-50 mmHg Evitar hipocapnia Control estado ácido-base
Glucemia	Ingreso, a partir de entonces: c/4-6h	Importante mantener niveles normales. En riesgo de hiperglucemia, es preferible disminuir los aportes de glucosa que la insilioterapia
Sedación	Morfina o fentanilo a dosis bajas	Para evitar el estrés que puede repercutir en la efectividad de la terapia. Si se dispone de la monitorización del índice bispectral (BIS) se podrá controlar el nivel de consciencia
Cultivos de catéteres centrales y periféricos Ambiente relajado	A la retirada	Para descartar posibles infecciones
	Continuo	Lo más relajado posible y con poca luz, puesto que el aumento de estímulos sonoros y visuales hacen que el metabolismo aumente. Es incluso conveniente colocarle gafas de fototerapia.

Tabla VIII. Actividades durante la HT^{1,6,17}

ANEXO III. SECUELAS SEGÚN GRADO DE EHI

SECUELAS		
LEVE	MODERADA	GRAVE
Desarrollo normal en general	25%-45% de posibilidades de secuelas adversas	>60% de posibilidad de secuelas adversas
Riesgo bajo de alt. en el neurodesarrollo		
Problemas motores finos	Trastornos motores leves	Alt. oromotoras con trastornos de alimentación
Trastornos neuropsicológicos y de memoria	Riesgo leve de parálisis cerebral (PC)	Parálisis cerebral (PC) grave con complicaciones músculo-esqueléticas
Problemas de comportamiento	Retraso cognitivo y de lenguaje	Problemas graves de comportamiento y de lenguaje
Necesidades educativas especiales	Trastornos conductuales	Déficit cognitivo
No conlleva riesgo de mortalidad	Problemas visuales	Trastornos auditivos y visuales
	Epilepsia	Epilepsia y convulsiones
	Riesgo de mortalidad del 3%	Mortalidad muy alta (>50%)

Tabla IX. Secuelas según el grado de EHI¹⁸⁻²⁰

ANEXO IV. SECUELAS SEGÚN LESIÓN EN REGIÓN CEREBRAL

SECUELAS	
Lesión sustancia blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit intelectual y de memoria • Trastornos conductuales • Retraso cognitivo y del lenguaje • Epilepsia • Deterioro del desarrollo (microcefalia, desarrollo inadecuado para la edad) • Problemas visuales • Parálisis cerebral
Lesión sustancia gris	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro neurosensorial • Trastornos auditivos y visuales
Lesión corteza cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit intelectual • Epilepsia • Retraso mental • Parálisis cerebral
Lesión tronco encefálico	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso mental • Parálisis cerebral • Epilepsia
Lesión cerebelo	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro de la capacidad de aprendizaje • Deterioro funciones fisiológicas • Problemas motores

Tabla X. Secuelas según lesión en región cerebral^{21,22}

ANEXO V: CRITERIOS DE INCLUSIÓN A LA HT DE LOS NEONATOS CON EHI

1. Encefalopatía neonatal moderada o grave en neonatos con edad gestacional a término o casi término ≥ 35 semanas de gestación y edad posnatal ≤ 6 horas.

2. Antecedentes de potencial agresión hipóxico-isquémica alrededor del parto:

Evento centinela (desprendimiento prematuro de placenta, rotura uterina, exanguinación fetal, prolapso del cordón o nudo verdadero del cordón umbilical) o estado fetal no tranquilizador (registro cardio-tocográfico fetal anormal).

3. Alteración del estado al nacimiento:

a) Apgar ≤ 5 a los 5 minutos de edad posnatal.

b) pH $\leq 7,00$, déficit de base ≥ 12 mEq/L en sangre arterial de cordón umbilical o en sangre venosa dentro de la primera hora tras el nacimiento.

c) Necesidad de ventilación mecánica durante por lo menos 10 minutos después del nacimiento.

d) Necesidad de reanimación cardiopulmonar avanzada.

Tabla XI. Criterios de inclusión a la HT de los neonatos con EHI^{3-6,8}

ANEXO VI: RESULTADOS E INCLUSIÓN DE LAS RS

REFERENCIA	TÍTULO	RESUMEN	TEXTO COMPLETO
1: Kasdorf E, Grunebaum A, Perlman JM. Subacute Hypoxia-Ischemia and the Timing of Injury in Treatment With Therapeutic Hypothermia. <i>Pediatr Neurol.</i> 2015; 53(5):417-21.	No		
2: Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. <i>Curr Opin Pediatr.</i> 2015; 27(2):152-7.	Sí	No	
3: Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. <i>JAMA Pediatr.</i> 2015; 169(4):397-403.	Sí	No	
4: Rossouw G, Irlam J, Horn AR. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. <i>Acta Paediatr.</i> 2015; 104(12):1217-28.	No		
5: Wassink G, Lear CA, Gunn KC, Dean JM, Bennet L, Gunn AJ. Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. <i>Semin Fetal Neonatal Med.</i> 2015; 20(2):109-14.	No		
6: Bhat BV, Adhisivam B. Therapeutic cooling for perinatal asphyxia-Indian experience. <i>Indian J Pediatr.</i> 2014; 81(6):585-91.	No		
7: Galvao TF, Silva MT, Marques MC, de Oliveira ND, Pereira MG. Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings: a systematic review. <i>J Trop Pediatr.</i> 2013; 59(6):453-9.	No		
8: Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy.	Sí	No	

Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1).			
9: Olsen SL, Dejonge M, Kline A, Liptsen E, Song D, Anderson B et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. Pediatrics. 2013; 131(2):591-603.	No		
10: Alkharfy TM. Induced hypothermia to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Review of literature with meta-analysis and development of national protocol. Neurosciences (Riyadh). 2013; 18(1):18-26.	Sí	No	
11: Gancia P, Pomero G. Therapeutic hypothermia in the prevention of hypoxic-ischaemic encephalopathy: new categories to be enrolled. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25 Suppl 4:94-6.	Sí	Sí	No
12: Massaro AN, Tsuchida T, Kadom N, El-Dib M, Glass P, Baumgart S et al. aEEG evolution during therapeutic hypothermia and prediction of NICU outcome in encephalopathic neonates. Neonatology. 2012; 102(3):197-202.	No		
13: Joolay Y, Harrison MC, Horn AR. Therapeutic hypothermia and hypoxic ischemic encephalopathy: opinion and practice of pediatricians in South Africa. J Perinat Med. 2012; 40(4):447-53.	No		
14: Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(6):558-66.	Sí	Sí	No
15: Wu L, Yi B, Hu Y, Ji C, Zhang T, Wang Y. The efficacy of hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy at 18 mo or more. Indian J Pediatr. 2012; 79(10):1342-6.	No		

16: Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. <i>An Pediatr.</i> 2011; 75(5):341-20.	Sí	Sí	No
17: Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi DV, Bose CL, Clark RH et al. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. <i>J Pediatr.</i> 2011; 159(5):851-858	Sí	No	
18: Raghuveer TS, Cox AJ. Neonatal resuscitation: an update. <i>Am Fam Physician.</i> 2011; 83(8):911-8.	No		
19: Rizzotti A, Bas J, Cuestas E. Efficacy and security of therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. 2010; 67(1):15-23.	Sí	No	
20: Iwata O, Iwata S. Filling the evidence gap: how can we improve the outcome of neonatal encephalopathy in the next 10 years? <i>Brain Dev.</i> 2011; 33(3):221-8.	Sí	No	
21: Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Semin Fetal Neonatal Med.</i> 2010; 15(5):238-46.	Sí	Sí	No
22: Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. <i>BMJ.</i> 2010; 340-363.	Sí	Sí	No
23: Gunn AJ, Bennet L. Brain cooling for preterm infants. <i>Clin Perinatol.</i> 2008; 35(4):735-48.	Sí	Sí	No

24: Shankaran S. Prevention, diagnosis, and treatment of cerebral palsy in near-term and term infants. Clin Obstet Gynecol. 2008; 51(4):829-39.	No		
25: Mathur AM, Smith JR, Donze A. Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: guideline development using the best evidence. Neonatal Netw. 2008;27(4):271-86.	Sí	No	
26: Chalak L, Kaiser J. Neonatal guideline hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). J Ark Med Soc. 2007;104(4):87-9.	Sí	No	
27: Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161(10):951-8.	Sí	Sí	No
28: Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? BMC Pediatr. 2007; 7:30.	Sí	No	
29: Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther. 2006; 28(9):1353-65.	Sí	No	
30: Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91(2):127-31.	Sí	No	
31: Shankaran S, Laptook A. Challenge of conducting trials of neuroprotection in the asphyxiated term infant. Semin Perinatol. 2003; 27(4):320-32.	No		
32: Whitelaw A, Thoresen M. Clinical trials of treatments after perinatal asphyxia. Curr Opin Pediatr. 2002; 14(6):664-8.	Sí	No	

Tabla XII. Resultados e inclusión RS

ANEXO VII. RESULTADOS E INCLUSIÓN ARTICULOS ORIGINALES

a) Medline-Pubmed:

REFERENCIA	TÍTULO	RESUMEN	TEXTO COMPLETO
1: Celik Y, Atıcı A, Gulası S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. <i>Pediatr Int.</i> 2016; 58(1):27-33.	No		
2: Basu SK, Kaiser JR, Guffey D, Minard CG, Guillet R, Gunn AJ. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the Cool Cap Study. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.</i> 2016; 101(2):149-55.	No		
3: Shankaran S, McDonald SA, Laptook AR, Hintz SR, Barnes PD, Das A et al. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. <i>J Pediatr.</i> 2015; 167(5):987-93.	No		
4: Roberts JK, Stockmann C, Ward RM, Beachy J, Baserga MC, Spigarelli MG et al. Population Pharmacokinetics of Darbepoetin Alfa in Conjunction with Hypothermia for the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2015; 54(12):1237-44.	No		
5: Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. <i>Pediatrics.</i> 2015;	Sí	No	

135(3):624-34.			
6: Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312(24):2629-39.	Sí	No	No
7: Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock DE, et al. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Neurol. 2014; 51(5):657-62.	No		
8: Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. J Perinatol. 2015; 35(3):186-91.	No		
9: Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. Pediatrics. 2014;133(5):809-18.	No		
10: Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. 2014; 164(5):973-979.	No		
11: 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. JTrop Pediatr. 2014; 60(2):134-40.	No		

12: El Shimi MS, Awad HA, Hassanein SM, Gad GI, Imam SS, Shaaban HA et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014; 27(13):1295-300.	No		
13: Jenkins DD, Lee T, Chiuzan C, Perkel JK, Rollins LG, Wagner CL et al. Altered circulating leukocytes and their chemokines in a clinical trial of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Crit Care Med. 2013; 14(8):786-95.	No		
14: Natarajan G, Shankaran S, Lptook AR, Pappas A, Bann CM, McDonald SA et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013; 98(6):473-9.	No		
15: Walsh BH, Boylan GB, Livingstone V, Kenny LC, Dempsey EM, Murray DM. Cordblood proteins and multichannel-electroencephalography in hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Crit Care Med. 2013; 14(6):621-30.	No		
16: Azzopardi D. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014; 99(1):80-2.	Sí	No	
17: Lptook AR, McDonald SA, Shankaran S, Stephens BE, Vohr BR, Guillet R et al. Extended Hypothermia Follow-up Subcommittee of the National Institute of	No		

Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature and 6- to 7-year outcome of neonatal encephalopathy. <i>Ann Neurol.</i> 2013;73(4):520-8.			
18: Horn AR, Swingler GH, Myer L, Linley LL, Raban MS, Joolay Y et al. Early clinical signs in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy predict an abnormal amplitude-integrated electroencephalogram at age 6 hours. <i>BMC Pediatr.</i> 2013; 13:52.	Sí	No	
19: Massaro AN, Bouyssi-Kobar M, Chang T, Vezina LG, du Plessis AJ, Limperopoulos C. Brain perfusion in encephalopathic newborns after therapeutic hypothermia. <i>AJNR.</i> 2013; 34(8):1649-55.	Sí	No	
20: Massaro AN, Jeromin A, Kadom N, Vezina G, Hayes RL, Wang KK et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2013; 14(3):310-7.	No		
21: 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. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.</i> 2012; 97(6):398-404.	Sí	No	
22: Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. <i>Pediatrics.</i> 2012; 130(4):683-91.	No		
23: Filippi L, Fiorini P, Daniotti M, Catarzi S, Savelli S, Fonda C et al. Safety and efficacy	No		

of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. BMC Pediatr. 2012; 12:144.			
24: Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Walsh M, McDonald SA et al. Effect of inborn vs. outborn delivery on neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: secondary analyses of the NICHD whole-body cooling trial. Pediatr Res. 2012; 72(4):414-9.	No		
25: Joy R, Pournami F, Bethou A, Bhat VB, Bobby Z. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. J Trop Pediatr. 2013; 59(1):17-22.	Sí	No	
26: Ergenekon E, Hirfanoğlu I, Beken S, Turan O, Kulali F, Koç E et al. Microcirculation is affected during therapeutic hypothermia in newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013; 98(2):155-7.	No		
27: Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE et al. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(7):634-40.	Sí	No	
28: Bonifacio SL, Saporta A, Glass HC, Lee P, Glidden DV, Ferrero DM et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy results in improved microstructure and metabolism in the deep gray nuclei. AJNR. 2012;33(11):2050-5.	No		
29: Landry MA, Doyle LW, Lee K, Jacobs	No		

SE. Axillary temperature measurement during hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013; 98(1):54-8.			
30: Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. Acta Paediatr. 2012; 101(8):316-20.	No		
31: Bharadwaj SK, Bhat BV. 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.	No		
32: Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A et al. Seven- to eight-year follow-up of the Cool Cap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatr Res. 2012; 71(2):205-9.	No		
33: Robertson NJ, Hagmann CF, Acolet D, Allen E, Nyombi N, Elbourne D et al. Pilot randomized trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18-22 month follow-up for neonatal encephalopathy in a low resource hospital setting in Uganda: study protocol. Trials. 2011; 12:138.	No		
34: 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;	Sí	No	

165(8):692-700.			
35: Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, Wang A, Cook N, Donnelly M et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Child Neurol. 2011; 26(6):724-8.	No		
36: Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. Epilepsia. 2011; 52(4):794-801.	No		
37: Bonifacio SL, Glass HC, Vanderpluym J, Agrawal AT, Xu D, Barkovich AJ et al. Perinatal events and early magnetic resonance imaging in therapeutic hypothermia. J Pediatr. 2011; 158(3):360-5.	No		
38: Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA et al. Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. J Child Neurol. 2011; 26(3):322-8.	Sí	No	
39: Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Mucic R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo. Pediatrics. 2010;126(4):771-8.	Sí	No	
40: Perrone S, Szabó M, Bellieni CV, Longini M, Bangó M, Kelen D et al. Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic-ischemic brain injury. Pediatr Neurol. 2010; 43(4):236-40.	Sí	No	

41: Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. J Pediatr. 2010;157(3):367-72.	Sí	No	
42: Lupton AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD et al. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2009; 124(6):1619-26.	No		
43: 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.	Sí	Sí	No
44: Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med. 2009; 361(14):1349-58.	Sí	No	
45: Battin MR, Thoresen M, Robinson E, Polin RA, Edwards AD, Gunn AJ. Does head cooling with mild systemic hypothermia affect requirement for blood pressure support? Pediatrics. 2009; 123(3):1031-6.	No		
46: Parikh NA, Lasky RE, Garza CN, Bonfante-Mejia E, Shankaran S, Tyson JE. Volumetric and anatomical MRI for hypoxic-ischemic encephalopathy: relationship to hypothermia therapy and neurosensory	Sí	No	

impairments. J Perinatol. 2009; 29(2):143-9.			
47: Luptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. Pediatrics. 2008; 122(3):491-9.	No		
48: Mietzsch U, Parikh NA, Williams AL, Shankaran S, Lasky RE. Effects of hypoxic-ischemic encephalopathy and whole-body hypothermia on neonatal auditory function: a pilot study. Am J Perinatol. 2008; 25(7):435-41.	Sí	No	
49: Oh W, Perritt R, Shankaran S, Merritts M, Donovan EF, Ehrenkranz RA et al. Association between urinary lactate to creatinine ratio and neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. 2008; 153(3):375-8.	No		
50: Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. BMC Pediatr. 2008; 8:17.	Sí	No	
51: Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2008; 121(4):844-9.	No		
52: Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R et al. Therapeutic	Sí	No	

hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. J Pediatr. 2008;152(1):55-8.			
--	--	--	--

Tabla XIII. Resultados e inclusión artículos originales Pubmed

B) Web of Science:

REFERENCIA	TÍTULO	RESUMEN	TEXTO COMPLETO
1: Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. The Journal of Pediatrics. 2017; 183, 37-42.	Sí	Sí	Sí
2: Breatnach CR, Forman E, Foran A, Monteith C, McSweeney L, Malone F et al. Left ventricular rotational mechanics in infants with hypoxic ischemic encephalopathy and preterm infants at 36 weeks postmenstrual age: a comparison with healthy term controls. Echocardiography.2017; 34(2): 232–239.	No		
3: Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL et al. Preterm Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. Front. Pediatr. 2016; 4:114.	Sí	No	
4: Laptook AR. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. Clinics in Perinatology. 2016; 43(3): 529–	Sí	No	

545.			
5: Zhang F, Liu C, Qian L, Hou H, Guo Z. Diffusion Tensor Imaging of White Matter Injury Caused by Prematurity-Induced Hypoxic-Ischemic Brain Damage. <i>Medical Science Monitor</i> . 2016; 22: 2167–2174.	Sí	No	
6: Wintermark P, Lechpammer M., Kosaras B, Jensen F, Warfield S. Brain Perfusion Is Increased at Term in the White Matter of Very Preterm Newborns and Newborns with Congenital Heart Disease: Does this Reflect Activated Angiogenesis? <i>Neuropediatrics</i> . 2015; 46(5): 344–351.	No		
7: Hsu KH, Chiang MC, Lin SW, Lin JJ, Wang YC, Lien R. Thermal Blanket to Improve Thermoregulation in Preterm Infants. <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> . 2015; 16(7): 637–643.	No		
8: McAdams RM, Ledbetter DJ. Focal intestinal perforation in late preterm and term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. <i>Journal of Pediatric Surgery Case Reports</i> . 2015; 3(3):137–139.	No		
9: Song J, Zhu C, Xu F, Guo J, Zhang Y. Predictive Value of Early Amplitude-Integrated Electroencephalography for Later Diagnosed Cerebral White Matter Damage in Preterm Infants. <i>Neuropediatrics</i> . 2014; 45(5): 314–320.	No		
10: Melberg DM. Lay Press Material on Preterm Birth. <i>Advances in Neonatal Care</i> . 2014; 14(2): 110–112.	No		
11: Sohn JA, Kim HS, Lee EH, Lee J, Lee JA, Choi CW et al. Developmental change of amplitude-integrated	No		

electroencephalographic activity in preterm infants with intraventricular hemorrhage. <i>Early Human Development</i> . 2013; 89(12): 961–966.			
12: Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, Malvagia S, Della Bona ML, Giocaliere E et al. Propranolol concentrations after oral administration in term and preterm neonates. <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i> .2013; 26(8): 833–840.	No		
13: Jellema RK, Lima Passos V, Zwanenburg A, Ophelders DR, De Munter S, Vanderlocht J et al. Cerebral inflammation and mobilization of the peripheral immune system following global hypoxia-ischemia in preterm sheep. <i>Journal of Neuroinflammation</i> . 2013; 10(1):807.	No		
14: Kato T, Okumura A, Tsuji T, Hayasgu S, Kito M, Natsume J. Punctate white matter lesions in a late preterm-born infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: chronological change in magnetic resonance imaging. <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> . 2012; 54(9): 862.	No		
15: Whitelaw, A. Is there clinical benefit from early electroencephalography monitoring in very preterm infants? <i>Acta Paediatrica</i> .2012; 101(7):690–691.	No		
16: Keogh MJ, Drury PP, Bennet L, Davidson JO, Mathai S, Gunn ER et al. Limited predictive value of early changes in EEG spectral power for neural injury after asphyxia in preterm fetal sheep. <i>Pediatric Research</i> .2012; 71(4–1):345–353.	No		
17: Farneschi L, Mori A, Tataranno ML, Muraca MC, Rodriguez DC, Giomi S et al.	Sí	Sí	Sí

Therapeutic hypothermia in a late preterm infant. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.2012; 25:125–127.			
18: Dame C, Langer J, Koller BM, Fauchère JC, Bucher HU. Urinary Erythropoietin Concentrations after Early Short-Term Infusion of High-Dose Recombinant Epo for Neuroprotection in Preterm Neonates. Neonatology. 2012;102(3): 172–177.	No		
19: Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia: Novel approaches for premature infants. Early Human Development. 2011; 87:17–18.	Sí	No	
20: Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Depressed brainstem auditory electrophysiology in preterm infants after perinatal hypoxia–ischaemia. Journal of the Neurological Sciences. 2009; 281(1–2): 28–33.	No		
21: Dean JM, George S, Naylor AS, Mallard C, Gunn AJ, Bennet L. Partial neuroprotection with low-dose infusion of the α 2-adrenergic receptor agonist clonidine after severe hypoxia in preterm fetal sheep. Neuropharmacology. 2008; 55(2):166–174.	No		
23: George S, Scotter J, Dean JM, Bennet L, Waldvogel HJ, Guan J et al. Induced cerebral hypothermia reduces post-hypoxic loss of phenotypic striatal neurons in preterm fetal sheep. Experimental Neurology. 2007; 203(1): 137–147.	No		

Tabla XIV. Resultados e inclusión artículos originales Web of Science

C) Scopus:

REFERENCIA	TÍTULO	RESUMEN	TEXTO COMPLETO
1: Walsh WF, Butler D, Schmidt JW. Report of a pilot study of Cooling four preterm infants 32–35 weeks gestation with HIE. Journal of neonatal-perinatal medicine. 2015; 8(1): 47-51.	Sí	Sí	Sí
2: Sirgiovanni I, Avignone S, Groppo M, Bassi L, Passera S, Schiavolin P et al. Intracranial haemorrhage: an incidental finding at magnetic resonance imaging in a cohort of late preterm and term infants. Pediatric Radiology. 2014; 44(3): 289–296.	No		
3: Lim LW, Volkodav OV. Germinal Matrix Hemorrhage of Prematurity: Treatment Approaches and Outcomes in a Single Institutional Review in the Ukraine. Pediatric Neurosurgery. 2009; 45(2):132–140.	No		

Tabla XV. Resultados e inclusión artículos originales Scopus

ANEXO VIII. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE CADA ESTUDIO SELECCIONADO

Rao R et al²³

El estudio consta de **63 pacientes**, de los cuales **31** tienen una edad gestacional < a 35 semanas, con una media de 34,7 EG (**RN prematuros**). Los **32** restantes tenían una media de EG de 39,3 (**RN a término**).

Todos presentan EHI con grado de severidad moderada-grave, a excepción de dos prematuros que presentaban EHI leve. La muestra en su totalidad había sido tratada con HT.

El artículo trata de evaluar si los RN prematuros tienen unos resultados tras la HT igual de beneficiosos y con la misma seguridad que los RN a término.

Dentro de las características diferenciadoras de los pacientes, observamos una menor puntuación Apgar en los RN prematuros, tanto al minuto como a los 5 minutos del nacimiento, una mayor frecuencia de eventos centinela (en particular, 13 de 31 con desprendimiento de placenta), una mayor necesidad de intubación (25 de 31 RN prematuros) y durante un período más largo, así como casos más severos de EHI (8 de 31 RN prematuros).

Durante el tratamiento, administrado de manera sistémica corporal en todos los casos, en los RN prematuros existe una mayor tendencia a interrumpir la terapia antes de las 72 horas (6 de 31 RN prematuros) y a necesitar óxido nítrico durante la misma (6 de 31 RN prematuros).

En relación a la variable "complicaciones asociadas a la terapia", contemplamos un porcentaje mayor de complicaciones en los RN prematuros (28 de 31 RN prematuros) en comparación a los RN a término (26 de 32 RN a término), siendo la hiperglucemia, la hipocalcemia, la hiponatremia y la coagulopatía unas de las más frecuentes.

En cuanto a los resultados, tras un examen de neuroimagen con RM se pueden apreciar resultados diferentes en ambos grupos, existiendo más lesiones cerebrales y de mayor gravedad en los RN prematuros (25 de 31 RN

prematureros) que en los RN a término (19 de 32 RN a término), con una tasa de mortalidad exclusiva en los prematureros (4 de 31 RN prematureros), que coincidiría con el número de RN con EHI severa en este grupo.

Walsh WF et al²⁴

El estudio consta de **4 pacientes** con una EG < a 35 semanas, con EHI de gravedad moderada en tres y severa en el restante, todos ellos con antecedentes de desprendimiento de placenta a los que se la administrado hipotermia selectiva de cabeza.

SE registra un Apgar de entre 0 y 1 en el primer minuto, de 0 a 2 a los 5 minutos y, a los 10 minutos, una puntuación media de 3 en toda su muestra.

En la variable "complicaciones asociadas a la terapia", los cuatro RN prematureros han sufrido hipotermia sistémica, por lo que se ha interrumpido la terapia antes de cumplir las 72 h protocolizadas, del cuarto RN prematuro no constan datos acerca de este parámetro.

Los 4 RN prematureros fueron evaluados mediante RM. A los 4 años, uno de ellos sufría microcefalia, incapacidad para comer, retraso mental severo, PC y epilepsia. El segundo presentaba una PC severa y un nivel de desarrollo de un niño de 6 meses. El siguiente había muerto a los 3 años por una insuficiencia respiratoria que no se relacionó con la HT y, por último, el cuarto RN prematuro tenía una PC moderada.

Farmeschi L et al²⁵

En este estudio se presenta **un paciente** de 34 semanas y 6 días con antecedente de desprendimiento de placenta y con EHI moderada-severa al que se le ha administrado enfriamiento terapéutico en todo el cuerpo.

La puntuación Apgar al minuto ha sido de 2, mientras que a los 5 minutos fue de 7.

Al ingreso, ha sido necesaria la reanimación CP, así como la ventilación con presión positiva intermitente.

La terapia se ha interrumpido antes de las 72 horas y ha sido precisa la utilización de anestésicos y anticonvulsionantes durante la misma.

En relación a la variable "complicaciones asociadas a la terapia" observamos trombocitopenia, bradicardia con una frecuencia cardíaca $<$ a 78 lpm y sangrado cutáneo y de mucosas.

Los resultados, tras una evaluación con RM realizada a las 2 semanas se muestran favorables en este caso, sin signos de lesión cerebral ni hemorragia, con mejoría en el desarrollo neurológico, sin secuelas motoras, neurocognitivas ni conductuales, minimizando los signos clínicos al ingreso.