



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE

ESCOLA UNIVERSITARIA DE ENFERMARÍA A CORUÑA



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

GRAO EN ENFERMARÍA

Curso académico 2019-2020

TRABALLO FIN DE GRAO

**Estado actual de la terapia con
hipotermia inducida en recién
nacidos con encefalopatía
hipóxico-isquémica**

David Puente Pena

Director/a: Manuel Gómez Tellado

Presentación do traballo: 19 de Xuño de 2020

ESCOLA UNIVERSITARIA DE ENFERMARÍA A CORUÑA

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Índice

1. Resumen	6
2. Introducción	9
2.1. Encefalopatía hipóxico-isquémica	9
2.1.1. Definición	9
2.1.2. Fisiopatología	9
2.1.3. Clasificación según su gravedad	10
2.1.4. Diagnóstico	11
2.1.5. Tratamiento	12
2.1.6. Epidemiología	12
2.2. Hipotermia inducida	13
2.2.1. Definición	13
2.2.2. Mecanismo de acción y fases del tratamiento	13
2.2.3. Criterios de exclusión	14
2.2.4. Seguridad	14
2.2.5. Actualidad	15
3. Justificación	15
4. Objetivos	16
4.1. Objetivo general	16
4.2. Objetivos específicos	16
5. Metodología	17
5.1. Tipo de estudio	17
5.2. Estrategia de búsqueda	17
5.2.1. Descriptores o palabras clave y bases de datos empleadas	17
5.2.2. Criterios de inclusión	18

5.2.3. Criterios de exclusión.....	19
5.2.4. Selección de los artículos	20
5.2.5. Valoración de los documentos seleccionados	23
6. Discusión.....	27
7. Conclusión.....	30
8. Bibliografía	32

Tabla de abreviaturas	
EHI	Encefalopatía hipóxico-isquémica
RN	Recién nacido
SNC	Sistema nervioso central
EEG	Electroencefalograma
USC	Ultrasonografía cerebral
RM	Resonancia magnética
HI	Hipotermia inducida
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatal
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
MeSH	Medical Subject Headings
FI	Factor de impacto
SHC	Selective-head cooling
WBC	Whole-body cooling
ECA	Ensayo clínico aleatorizado

Índice de tablas y diagramas

<i>Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la EHI según Sarnat y Sarnat..</i>	10
<i>Tabla 2. Selección de artículos según la base de datos.</i>	22
<i>Tabla 3. Información respecto a los artículos seleccionados.</i>	26
<i>Diagrama 1. Búsqueda bibliográfica y selección de artículos.....</i>	20

1. Resumen

- **Introducción:** La hipotermia inducida es, desde principios del siglo XXI, el tratamiento de elección en los recién nacidos a término diagnosticados de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave, mediante la cual se disminuye la temperatura corporal del paciente para reducir los daños e incluso evitar el fallecimiento.
- **Objetivos:** Realizar una revisión de la bibliografía científica para valorar el estado actual de la terapia con hipotermia inducida en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica.
- **Desarrollo:** Estudio descriptivo con carácter retrospectivo de revisión bibliográfica. La búsqueda de documentos se llevó a cabo en las bases de datos CINAHL, DialNet, LILACS, IBECS, MEDLINE y PubMed, empleando tanto los DeCS “*Hipotermia inducida*” e “*Hipóxico-Isquemia Encefálica*” como sus MeSH correspondientes. Finalmente, se escogen 10 artículos para proceder a su revisión.
- **Discusión:** Tras analizar los documentos seleccionados se aprecia consenso en las distintas opiniones de los autores y en las formas de proceder con la terapia, aportando de esta manera resultados similares y en su mayoría concluyentes.
- **Conclusión:** La terapia con hipotermia inducida debe realizarse antes de las 6 horas desde el inicio de la encefalopatía mediante “*whole-body cooling*” con mecanismos de servo-control de la temperatura, alcanzando rápidamente los 33,5°C corporales y manteniéndolos durante 72 horas, no estando absolutamente contraindicada una vez pasadas esas 6 horas, debiéndose realizar una valoración individualizada en cada caso. A causa de esta necesidad de celeridad en la actuación, resulta vital la protocolización de los traslados interhospitalarios en hipotermia pasiva y la presencia de personal multidisciplinar correctamente entrenado en esta técnica.
- **Palabras clave:** Hipóxico-Isquemia Encefálica, Hipotermia Inducida y Recién Nacido.

Resumo

- **Introdución:** A hipotermia inducida é, dende principios do século XXI, o tratamento de elección nos recém nados a término diagnosticados de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada ou grave, mediante a cal diminúese a temperatura corporal do paciente para reducir os danos e inclusive evitar o falecemento.
- **Obxectivos:** Realizar unha revisión da bibliografía científica para valorar o estado actual da terapia con hipotermia inducida en recém nados a término con encefalopatía hipóxico-isquémica.
- **Desenvolvemento:** Estudio descriptivo con carácter retrospectivo de revisión bibliográfica. A búsqueda de documentos levóuse a cabo nas bases de datos CINAHL, DialNet, LILACS, IBECs, MEDLINE e PubMed, empregando tanto os DeCS “*Hipotermia inducida*” e “*Hipóxico-Isquemia Encefálica*” coma os seus MeSH correspondentes. Finalmente, escóllense 10 artigos para proceder á súa revisión.
- **Discusión:** Tras analizar os documentos seleccionados, apréciase consenso nas distintas opinións dos autores e nas formas de proceder coa terapia, aportando desta maneira resultados similares e na súa maioría concluíntes.
- **Conclusión:** A terapia con hipotermia inducida débese realizar antes das 6 horas dende o inicio da encefalopatía mediante “*whole-body cooling*” con mecanismos de servo-control da temperatura, acadando rapidamente os 33,5°C corporais e manténdoos durante 72 horas, non estando absolutamente contraindicada unha vez pasadas esas 6 horas, debéndose realizar una valoración individualizada en cada caso. A causa desta necesidade de celeridade na actuación, resulta vital a protocolización dos traslados interhospitalarios en hipotermia pasiva e a presenza de personal multidisciplinar correctamente entrenado nesta técnica.
- **Palabras chave:** Hipóxico-Isquemia Encefálica, Hipotermia Inducida e Recén Nado.

Summary

- **Introduction:** Induced hypothermia is, since the beginning of the 21st century, the treatment of choice in term newborns diagnosed with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy, by which the patient's body temperature is decreased to reduce damage and even avoid the death.
- **Objectives:** To review the scientific literature to assess the current status of therapy with induced hypothermia in term infants diagnosed with moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy.
- **Development:** Retrospective descriptive study of bibliographic review. The documents search was carried out in the CINAHL, DialNet, LILACS, IBECS, MEDLINE and PubMed databases, using both the DeCS "*Hipotermia inducida*" and "*Hipóxico-Isquemia Encefálica*" and their corresponding MeSH. Finally, 10 articles are selected for their review.
- **Discussion:** After analyzing the selected documents, a consensus was found in the different opinions of the authors and in the ways of proceeding with the therapy, providing similar and mostly conclusive results.
- **Conclusion:** Induced hypothermia must be performed before 6 hours from the start of the encephalopathy by "*whole-body cooling*" with servo-temperature control mechanisms, reaching speedily body 33.5°C and maintaining them for 72 hours, not being absolutely contraindicated after 6 hours, having to carry out and individualized assessment in each case. Due to this need to act quickly, the protocolization of interhospital transfers in passive hypothermia and the presence of multidisciplinary personnel properly trained in this technique is considered vital.
- **Key words:** Hypoxia-Ischemia, Brain, Hypothermia, Induced and Newborn.

2. Introducción

2.1. Encefalopatía hipóxico-isquémica

2.1.1. Definición

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un conjunto de signos neurológicos que aparecen tras un parto con episodio de asfixia perinatal, definida como la agresión producida al feto o al recién nacido (RN) por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada¹ generando hipoxemia, hipercapnia y la producción de ácido láctico que contribuye a dañar las células, especialmente las del sistema nervioso central (SNC).

El episodio de asfixia perinatal puede deberse a diversas causas, tales como el desprendimiento prematuro de la placenta, la ruptura uterina, el prolapso del cordón umbilical, una exanguinotransfusión fetal por vasa previa o la hemorragia feto-materna.¹

Este conjunto de signos se caracteriza por una disfunción neurológica aguda marcada por la dificultad para despertar o mantener la vigilia, para iniciar o mantener la respiración, por la alteración del tono muscular y de las respuestas motoras, de la reactividad y los reflejos, de la capacidad de alimentación y, con frecuencia, por convulsiones.²

2.1.2. Fisiopatología

La disminución de la perfusión placentaria y la asfixia perinatal conducen a una reducción de la perfusión cerebral y sistémica con la consecuente privación de oxígeno y glucosa a las neuronas. Esta disminución mantenida del flujo sanguíneo activa el metabolismo anaeróbico, aumentando los niveles de ácido láctico (acidosis metabólica) y disminuyendo el trifosfato de adenosina, que reduce el transporte transcelular con acumulación de sodio, agua y calcio (edema cerebral). Esto lleva a la despolarización de la membrana, liberando glutamato y captando calcio, fenómeno que se conoce como excitotoxicidad. Además, la peroxidación de los ácidos grasos libres mediante los radicales libres de oxígeno produce un daño adicional, llevando en su conjunto a la muerte

celular por necrosis y activación de la cascada apoptótica, constituyendo esta la fase primaria del daño.

Entre 30 y 60 minutos después del comienzo de la EHI tiene lugar una fase silenciosa y tranquila, la latente, que se caracteriza por un restablecimiento parcial del metabolismo aeróbico con una duración no mayor a aproximadamente las 6 horas desde el inicio del episodio hipóxico-isquémico. La importancia de esta fase radica en la posibilidad de que una intervención en esta ventana terapéutica puede aminorar potencialmente la lesión cerebral y reducir las secuelas.

Pasadas aproximadamente las 6 horas tiene inicio la fase de fallo energético secundario, donde se altera la función mitocondrial y se suceden muerte celular por apoptosis, convulsiones y deterioro clínico.

2.1.3. Clasificación según su gravedad

Sarnat y Sarnat clasificó a los RN con EHI en tres formas clínicas: leve, moderada y grave. (Tabla 1)

Los indicadores establecidos están basados en la evaluación del nivel de conciencia, el tono muscular, los reflejos de estiramiento muscular, los reflejos primitivos y la función autónoma.^{1,3,5}

Clasificación	Manifestaciones clínicas
Leve	
<i>Capacidad para despertar</i>	Normal
<i>Tono muscular</i>	Hipotonía global (proximal superior)
<i>Respuestas motoras</i>	Normales/ligeramente disminuidas
<i>Reactividad</i>	Normal o hiperexcitabilidad
Moderada	A
<i>Capacidad para despertar</i>	Letargia o estupor moderado
<i>Tono muscular</i>	Hipotonía global (proximal superior)
<i>Respuestas motoras</i>	Disminuidas
<i>Reactividad</i>	Reflejos primitivos débiles
	B
<i>Convulsiones</i>	Aisladas o repetitivas

Grave	A
<i>Capacidad para despertar</i>	Coma o estupor intenso
<i>Tono muscular</i>	Hipotonía global
<i>Respuestas motoras</i>	Ausentes o estereotipadas
<i>Reactividad</i>	Reflejos primitivos ausentes
	B
<i>Convulsiones</i>	Presentes

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la EHI según Sarnat y Sarnat¹

2.1.4. Diagnóstico

Como norma general, para llegar al diagnóstico de EHI el paciente tendría que reunir los siguientes requisitos aceptados por la evidencia:³

- Incapacidad parcial o total para que el RN llore, respire y succione al ser estimulado, requiriendo ventilación asistida en la sala de partos.
- Apgar ≤ 5 a los 5 y 10 minutos.
- Acidemia postnatal ($\text{pH} \leq 7$ y/o déficit de bases ≥ 12 mmol/l).
- Alteraciones de la conciencia y los reflejos de Moro, prensión, succión y estiramiento muscular, el tono muscular con o sin convulsiones.

A estos criterios se le debe añadir la realización de exámenes complementarios, tales como:^{1,2,3}

- *Electroencefalograma (EEG) o EEG de amplitud integrada (EEGa).*
- *Sangre:* gases arteriales del cordón umbilical para confirmar la asfixia e hipoxia con $\text{pH} \leq 7$, déficit de bases ≥ 12 mmol/l y $\text{pO}_2 \geq 60$.
- *Ultrasonografía cerebral (USC):* permite excluir anomalías del desarrollo cerebral o poner en evidencia daño prenatal, o bien detectar irregularidades que señalen un origen diferente de la encefalopatía neonatal.
- *Resonancia Magnética (RM):* pone de manifiesto las lesiones estructurales que resultan de la agresión hipóxico-isquémica.

- *Biomarcadores de daño cerebral*: proteínas específicas liberadas por lesión de la membrana o desde el citosol de diversas células del SNC.

Estas pruebas ayudan a instaurar de forma más contrastada el diagnóstico, además de a establecer un pronóstico y una evaluación de los daños producidos.²

La EHI no presenta ningún signo clínico específico, sin embargo, el diagnóstico diferencial respecto a otras encefalopatías como la infecciosa o la hemorrágica no suele ofrecer dificultades atendiendo a diversos aspectos como los antecedentes familiares y personales, el examen físico o la disfunción neurológica o multiorgánica.¹

2.1.5. Tratamiento

A lo largo del siglo XX no se ha dispuesto de actividades terapéuticas específicas para prevenir o tratar los daños de la EHI,^{2,6} llevando al personal sanitario a tomar medidas de apoyo y de prevención de complicaciones adicionales^{4,5} tales como la ventilación, el control de convulsiones, un mantenimiento en rango de la glucosa y los valores hemodinámicos para prevenir el edema y la inflamación cerebral, evitar la hipertermia o corregir los valores gasométricos; o de soporte tanto de las secuelas como de la posterior discapacidad.^{1,2,6,7}

Esto cambiaría llegado el siglo XXI, cuándo alrededor del año 2005 se comienzan a publicar diversos ensayos clínicos demostrando que la hipotermia inducida (HI) es capaz de disminuir la mortalidad y la discapacidad en los RN diagnosticados de EHI moderada o grave.^{1,4,5}

2.1.6. Epidemiología

La EHI afecta en la actualidad a 500-1500 RN vivos al año en España^{3,4,7}, habiendo disminuido su cifra progresivamente a lo largo de los últimos 30 años, pasando de una incidencia que oscilaba entre 7,7 y 4,4 ‰ a principios de los años 90 al 1-3‰ actual en los países desarrollados^{2,5,8},

aunque en países en vías de desarrollo esta tasa puede llegar a alcanzar el 25%.³

Según los datos recogidos en nuestro entorno¹, la EHI leve supone una mortalidad muy baja y una tasa reducida de leves retrasos en el desarrollo psicomotor, mientras que en la EHI moderada la mortalidad puede ascender a un 10% y la discapacidad presentarse en un 30-40% de los RN, llegando ya en la EHI grave a unas tasas de mortalidad del 60% o a una discapacidad permanente en la casi totalidad de los casos (se calcula que la causa de un 20% de las parálisis cerebrales en niños radica en la EHI).

En consecuencia, la EHI presenta uno de los índices de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y de años de vida ajustados por calidad (AVAC) más altos de todas las enfermedades, y el coste para el Estado a lo largo de la vida del paciente pueda aproximarse al millón de euros, no haciendo más que apoyar estos datos la importancia de esta dolencia como un grave problema sociosanitario.²

2.2. Hipotermia inducida

2.2.1. Definición

Terapia basada en provocar la disminución de la temperatura corporal del RN a término en 3-4°C para reducir los daños causados por la EHI moderada o grave y sus posibles secuelas.^{2,4,9}

2.2.2. Mecanismo de acción y fases del tratamiento

No se pueden asegurar con total exactitud los mecanismos de acción de la terapia hipotérmica, pues estos continúan a día de hoy sin ser conocidos completamente^{4,9}, aunque la teoría más aceptada es que el descenso de la temperatura consigue disminuir el metabolismo cerebral un 5% por cada °C, además de ser causante de otras acciones como la reducción de la muerte celular programada o apoptosis, del edema

cerebral y la gravedad y la extensión de la lesión.^{2,4,9,10}

La terapia se llevaría a cabo mediante 3 fases:^{4,9,10}

- *Inducción del enfriamiento*: En esta fase el objetivo está en alcanzar una cifra aproximada a los 34°C de temperatura.
- *Mantenimiento*: Se pretende mantener la temperatura alcanzada sin variaciones importantes, evitar lesiones en la piel y desplazamientos de los diversos sensores colocados, vigilar las constantes vitales y valorar la necesidad de sedación según el consumo de oxígeno del RN.
- *Recalentamiento*: Debe incrementarse progresivamente la temperatura a un ritmo lento, vigilando la aparición de convulsiones e hipotensión, además de mantener en rango la temperatura normal en las horas siguientes para evitar la hipertermia, ya que puede provocar daños importantes en las células cerebrales.

2.2.3. Criterios de exclusión

A pesar de que se debe individualizar cada caso concreto de EHI para aplicar o no la terapia con HI⁴, se establecen comúnmente como criterios de exclusión de esta los siguientes^{3,4,5}:

- < 35 semanas de gestación.
- < 1.800 gramos al nacer.
- EHI que no cumple los requisitos de moderada o grave.
- Malformación congénita grave
- Trastornos de la coagulación sanguínea.
- Situación clínica que cumpla el criterio de muerte cerebral.

2.2.4. Seguridad

A lo largo de las fases del tratamiento se corre el riesgo de sufrir distintos efectos adversos, tales como bradicardia sinusal, arritmias, hipotensión arterial, trombocitopenia, anemia, hipoglucemia, alteración de la función renal y la coagulación, disfunción hepática o hipopotasemia.^{4,5,7}

Este hecho no tiene por qué asociarse a complicaciones importantes, siempre y cuando la terapia se lleve a cabo dentro de una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de nivel III donde se dispone de ventilación mecánica, monitorización continua cerebral, cardiorrespiratoria y de la temperatura; y se sigan protocolos estrictos.^{4,9}

2.2.5. Actualidad

La terapia de HI, siguiendo la evidencia científica^{2,4,9,11}, está demostrada a día de hoy como el tratamiento de elección en los casos de EHI moderada o grave, produciendo en los RN a término una reducción del riesgo en la mortalidad y en las discapacidades o secuelas derivadas de la enfermedad de un 27%. El nivel de aprendizaje de una UCIN ha aumentado a lo largo de los años, llegando a establecer según diversos análisis^{2,4} un número de pacientes necesarios a tratar para evitar un fallecimiento (NNT) de 6-9.

Es importante que un equipo sanitario multidisciplinar mantenga un seguimiento de una duración superior a los 18 meses o a los 2 años con el fin de detectar cuanto antes cualquier anomalía e intentar mejorar la calidad de vida del paciente, y con el de asegurar el efecto beneficioso de la terapia hipotérmica a largo plazo, reflejado este en el desarrollo neurológico y en las posibles secuelas.^{4,7}

3. Justificación

La EHI es una patología muy grave, con un impacto dramático en los pacientes y sus familias, la cual puede causar desde una discapacidad de por vida hasta la muerte de un RN, y para la que nunca hubo una actuación terapéutica capaz de paliar sus consecuencias.

Con la implantación en los últimos años de la terapia con HI y su continuo desarrollo, se ha dispuesto al fin de una técnica que produce grandes avances contra esta enfermedad e importantes mejoras en la vida de los pacientes, aunque este es un tratamiento complejo y no muy conocido, que requiere de un equipo multidisciplinar entrenado y con conocimientos

actualizados según la evidencia científica más reciente sobre el proceso, como la temperatura a alcanzar, los métodos de enfriamiento y sus ritmos o la mejor manera de llevar a cabo el control de la temperatura.

La actuación en las primeras 6 horas desde el inicio de la EHI en pacientes diagnosticados es primordial, aunque no existe consenso sobre si se debe inducir en hipotermia a un RN pasado este margen de tiempo para obtener posibles resultados positivos.

Debido a esta necesidad de rapidez en el comienzo del tratamiento toma una especial importancia el traslado de los RN diagnosticados de EHI a su centro hospitalario de referencia con UCIN de nivel III, así como las actuaciones más relevantes a llevar a cabo durante ese período.

Es por esta complejidad en la toma de decisiones con estos pacientes, añadido al factor tiempo límite, que se hace fundamental la actualización de los conocimientos. Por ello, planteo una revisión y análisis del conocimiento actual sobre esta terapia en mi Trabajo de Fin de Grado.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Realizar una revisión del conocimiento actual de la encefalopatía hipóxico-isquémica a través de una búsqueda sistemática de la bibliografía científica para valorar el estado actual de la terapia con hipotermia inducida en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica.

4.2. Objetivos específicos

- Establecer la temperatura corporal óptima a alcanzar durante la terapia y la duración indicada de esta.
- Fijar los ritmos de las fases de enfriamiento y recalentamiento más recomendados.
- Valorar los distintos métodos de enfriamiento y control de la temperatura corporal.

- Determinar la posibilidad de obtener beneficios comenzando la terapia pasadas las 6 horas desde el inicio del episodio isquémico.
- Señalar las actividades más importantes a llevar a cabo en el traslado del recién nacido diagnosticado a su hospital de referencia.

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo con carácter retrospectivo de revisión bibliográfica, recogiendo la evidencia científica existente sobre la terapia con HI en RN con EHI.

5.2. Estrategia de búsqueda

5.2.1. Descriptores o palabras clave y bases de datos empleadas

Se utilizaron como Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) los términos “*Hipotermia inducida*” e “*Hipóxico-Isquemia Encefálica*”. En el caso de los MeSH, se buscaron las palabras “Hypothermia induced” e “Hypoxia ischemia”, resultando en la selección de los MeSH “*Hypothermia, induced*” e “*Hypoxia-Ischemia, Brain*”.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 24 y el 31 de Marzo de 2020 en las siguientes bases de datos:

- CINAHL: “*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*”, es una base de datos de pago dónde se pueden obtener recursos e información referente a la enfermería y a otras disciplinas como la terapia ocupacional o la fisioterapia.^{12,13}
- DialNet: es la mayor base de datos gratuita de artículos hispanos. Los contenidos incluyen artículos de revistas, tesis doctorales, libros, etc.¹⁴
- IBECs: “*Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud*”, es una base de datos con la función de recoger artículos científico-sanitarios editados en España relacionados con las distintas

ramas de las ciencias de la salud (medicina, enfermería, fisioterapia...).¹⁵

- LILACS: “*Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud*”, es una base de datos de acceso gratuito que comprende la literatura científico-técnica en salud, producida por autores latinoamericanos y del Caribe y publicada en los países de la América Latina y Caribe.¹⁶
- MEDLINE: base de datos de mayor relevancia de la National Library of Medicine (NLM) de los Estados Unidos que contiene artículos de las distintas ramas de las ciencias de la salud.¹⁷
- PubMed: base de datos de los Estados Unidos totalmente gratuita especializada en ciencias de la salud, con más de 19 millones de referencias bibliográficas.¹⁸

Se siguieron unas estrategias de búsqueda, que serán explicadas más adelante, similares en todas ellas, escogiendo siempre que fuera posible “AND” como operador booleano. Después de efectuar la búsqueda se realizó una primera lectura de los títulos, descartando los estudios que no fueran considerados de interés para la revisión, y a continuación una lectura en profundidad de los restantes, escogiendo finalmente los artículos a emplear.

5.2.2. Criterios de inclusión

Se definieron como criterios de inclusión de los artículos todos aquellos dónde:

- La fecha de publicación sea igual o inferior a los últimos 5 años.
- El idioma empleado sea el castellano, el gallego, el inglés o el portugués.
- Exista relación con la terapia de EHI mediante HI.

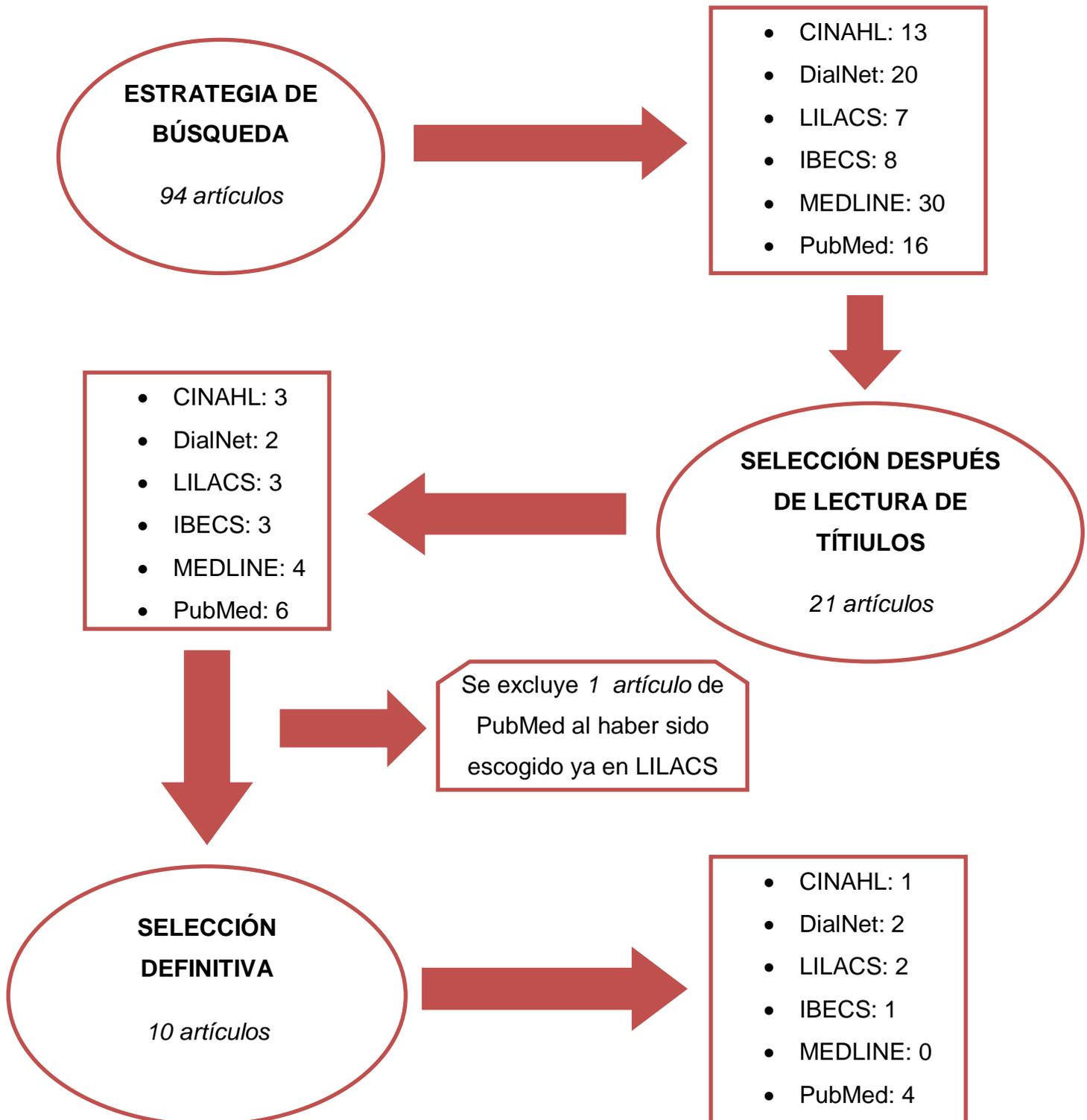
5.2.3. Criterios de exclusión

Se definieron como criterios de exclusión de los artículos aquellos que:

- Requieran suscripción por pago para proceder a su lectura.
- No permitan el acceso completo al texto.
- Estén redactados en un idioma distinto al castellano, al gallego, al inglés o al portugués.
- Sean análisis de casos únicos o artículos de opinión.

5.2.4. Selección de los artículos

Diagrama 1. Búsqueda bibliográfica y selección de artículos.



La búsqueda tuvo comienzo en la base de datos CINAHL, dónde establecí los MeSH “*Hypoxia-Ischemia, Brain*” AND “*Hypothermia, Induced*”, restringiendo los documentos a aquellos publicados en los últimos 5 años, que permitieran acceso completo y gratuito al texto y que estuvieran redactados en alguno de los idiomas referenciados en los criterios anteriormente expuestos. Como resultado se mostraron 13 artículos, de los que 3 fueron escogidos como de interés según su título y finalmente 1 fue aceptado para la revisión tras una lectura en profundidad.¹⁹

A continuación se realizó una búsqueda en DialNet. En primer lugar se incluyeron los 2 DeCS elegidos, aportando 4 artículos de los cuales ninguno fue elegido después de la lectura del título. Para ampliar la búsqueda sólo se usó el DeCS “*Hipoxia-Isquemia Encefálica*”, estableciendo como criterios de selección aquellos documentos que fueran publicados en los últimos 5 años y en los idiomas descritos anteriormente. La búsqueda devuelve 20 documentos, de los que 2 son elegidos para la revisión. Para poder realizar la lectura completa de estos fue necesario llevar a cabo una breve búsqueda en Google.^{20,21}

La siguiente búsqueda bibliográfica fue hecha en LILACS empleando los mismos criterios de selección que en CINAHL (sustituyendo los MeSH por los DeCS), devolviendo 7 documentos, de los que después de la lectura del título son escogidos 3, aceptando finalmente 2 para efectuar su revisión.^{22,23}

Otra búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en IBECs, con los mismos criterios usados LILACS, mostrando 8 documentos, de los que se revisan 3 para finalmente elegir 1 como de interés.²⁴

Una quinta búsqueda fue en la base de datos MEDLINE. Fueron empleados los mismos criterios que en CINAHL, pero se le añadió el de la edad cronológica en la categoría “Birth-1 Month” para poder restringir la investigación. De esta manera se devolvieron 30 documentos, de los que se analizaron 4 después de la lectura de sus títulos, descartando todos

para el análisis tras su lectura completa.

La última búsqueda se llevó a cabo en PubMed. Se siguieron aquí también los criterios expuestos en CINAHL, pero añadiendo en el tipo de documento “Clinical Trial” para así poder acotar la selección, dando lugar a 16 documentos. Después de la lectura de los títulos se eligen 6 artículos, siendo finalmente escogidos para su uso 5 aunque estando 1 repetido con otro ya seleccionado¹², resultando al final en 4.^{25,26,27,28}

En total resultan seleccionados 10 artículos para su revisión bibliográfica (Tabla 2).

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	
BASES DE DATOS	ARTÍCULOS
CINAHL	1.- <i>Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy.</i> ¹⁹
DialNet	1.- <i>Hipotermia inducida como tratamiento en la asfixia neonatal.</i> ²⁰ 2.- <i>Valoración de la hipotermia terapéutica pasiva del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica que precisa traslado hospitalario.</i> ²¹
LILACS	1.- <i>Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal.</i> ²² 2.- <i>Hipotermia terapéutica para recién-nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica.</i> ²³
IBECS	1.- <i>Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España.</i> ²⁴
MEDLINE	No se elige ningún artículo para la revisión.

PubMed	<p>1.- <i>Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD neonatal research network contribution to the field.</i>²⁵</p> <p>2.- <i>Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia.</i>²⁶</p> <p>3.- <i>Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial.</i>²⁷</p> <p>4.- <i>Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial.</i>²⁸</p>
--------	--

Tabla 2. Selección de artículos según la base de datos.

5.2.5. Valoración de los documentos seleccionados

De los 10 documentos escogidos en la búsqueda bibliográfica, PubMed es la base de datos que mayor cantidad aportó (n=4), estando todos redactados en inglés, seguida de DialNet y LILACS con dos cada uno, expuestos todos en castellano excepto uno (portugués), y en último lugar IBECs y CINAHL con un artículo por cada base de datos, escrito el primero en castellano y el segundo en inglés.

Seguidamente se proporciona una breve información sobre cada documento (*Tabla 3*), tratando aspectos como los autores que lo elaboran o la revista en la que se publica junto a su año y su factor de impacto (FI), además de explicar el tipo de estudio o los objetivos que presenta.

Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy, artículo realizado por Lemyre B. et al., fue publicado en el año 2018 en la revista *Paediatrics & Child Health*, que presentó un FI de 1.059 en el año 2018²⁹. Es una revisión bibliográfica con el objetivo de responder a distintas cuestiones sobre el modo de llevar a cabo de una manera apropiada la HI, como la temperatura que se debe alcanzar, el modo de recalentar al RN,

la duración de la terapia, los métodos de enfriamiento o los efectos adversos que pueden producirse.

En la revista Evidentia se publicó en el año 2017 *Hipotermia inducida como tratamiento en la asfixia neonatal*, elaborado por Martínez Galiano JM. et al., y cuenta con un FI en 2018 de 0,053³⁰. Estamos ante otra revisión bibliográfica con el fin de conocer diversos aspectos de la HI como los fundamentos de esta, el manejo a realizar o sus beneficios.

En el 2015 se publicó *Valoración de la hipotermia terapéutica pasiva del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica que precisa traslado hospitalario*, artículo escrito por Fuentes J. et al., y publicado en Revista de Neurología, que contó con un FI del 0.485 en 2018²⁹. Es un estudio descriptivo de series de casos con carácter retrospectivo compuesto por 46 RN, con el objetivo de evaluar la eficacia del traslado interhospitalario en hipotermia pasiva.

Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal es un documento publicado en el año 2016 en Archivos de Pediatría del Uruguay, que mantuvo en 2017 un FI de 0,120³¹. Silvera F. et al. realizan un estudio de cohortes con RN a término diagnosticados de EHI moderada o severa, con el objetivo principal de evaluar la implementación de un protocolo asistencial que incluya la terapia con HI para este tipo de pacientes.

Jornal de Pediatría, medio dónde se publicó en 2015 *Hipotermia terapéutica para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico isquémica*, obtuvo un FI de 1.689 en el año 2018²⁹. Silveira RC. et al. elaboran una revisión bibliográfica con múltiples fines, como describir el protocolo a seguir, los candidatos a recibir el tratamiento, las posibles complicaciones que pudieran surgir o los cuidados asistenciales que se deben proporcionar.

El FI de la revista *Anales de Pediatría*, a la que pertenece *Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España*, fue del 1,166 en 2018²⁹. En 2017, Arnaez J. et al. realizaron un estudio transversal en todo el país mandando un cuestionario a las 90 UCIN de nivel III. Su objetivo era el de dar a conocer los datos de incidencia de la EHI y de implementación de la HI en nuestro sistema sanitario, además de profundizar en la manera en la que se lleva a cabo.

Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia es un documento publicado por Nonato M. et al. en el año 2019 en *Revista da Associação Médica Brasileira*, la cual consiguió un FI de 0,801 en el año 2018²⁹. Este artículo es una revisión bibliográfica centrado en comparar la seguridad y la efectividad de los dos métodos de enfriamiento más establecidos: el *selective-head cooling* (SHC) y el *whole-body cooling* (WBC).

El estudio realizado por Shankaran S. et al. en 2016, *Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD neonatal research network contribution to the field*, fue publicado en *Seminars in Perinatology*, revista que en 2018 alcanzó un FI de 2,883²⁹. En él se resume un ensayo de hipotermia con WBC en relación a otros ensayos clínicos aleatorizados (ECA), además de describir distintos artículos que evalúan los logros respecto a ciertos marcadores clínicos, bioquímicos...

En el *JAMA* (*Journal of the American Medical Association*), medio que obtuvo en 2018 un FI de 51,273²⁹, fue publicado por Laptook AR. et al. en 2017 el documento *Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial*. Estamos ante un ECA donde se sigue la evolución de 168 RN, unos bajo tratamiento hipotérmico y otros sin terapia, con el fin de evaluar los posibles beneficios de la HI entre las 6 y las 24 horas siguientes al inicio de la EHI.

Por último, en el año 2017 salió a la luz el artículo *Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial*. Pertenece también a la revista JAMA, por lo que comparten el mismo FI. Elaborado por Shankaran S. et al., también se lleva a cabo un ECA en el que se divide a un conjunto de 364 RN en 4 grupos diferenciados por la temperatura corporal diana del tratamiento y su duración, para determinar si el enfriamiento prolongado durante 120 horas o a una temperatura de 32.0°C es capaz de reducir las tasas de muerte o discapacidad.

Título	Autor	Año	Revista	FI
<i>Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy</i>	Lemyre B, Chau V.	2018	Paediatrics & Child Health	1,059 ²⁹
<i>Hipotermia inducida como tratamiento en la asfixia neonatal</i>	Martínez Galiano JM, Rus Díaz M.	2017	Evidentia	0,053 ³⁰
<i>Valoración de la hipotermia terapéutica pasiva del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica que precisa traslado hospitalario</i>	Fuentes J. et al.	2015	Revista de Neurología	0,485 ²⁹
<i>Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal</i>	Silvera F. et al.	2016	Archivos de Pediatría del Uruguay	0,120 ³¹
<i>Hipotermia terapêutica para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico isquémica</i>	Silveira RC, Procianoy RS	2015	Jornal de Pediatría	1,689 ²⁹
<i>Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España</i>	Arnaez J. et al.	2017	Anales de Pediatría	1,166 ²⁹

<i>Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD neonatal research network contribution to the field</i>	Shankaran S. et al.	2016	Seminars in perinatology	2,883 ²⁹
<i>Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia</i>	Nonato M. et al.	2019	Revista da Associacao Medica Brasileira	0,801 ²⁹
<i>Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial</i>	Laptook AR. et al.	2017	JAMA	51,273 ²⁹
<i>Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial.</i>	Shankaran S. et al.	2017	JAMA	51,273

Tabla 3. Información respecto a los artículos seleccionados.

6. Discusión

Tras recopilar y analizar una serie de artículos científicos para dar respuesta al objetivo de esta revisión, se puede señalar que todos muestran resultados similares y mayoritariamente concluyentes.

Silveira RC. et al. evidencian que la HI, llevada a cabo tanto con SHC a 34,5°C como con WBC a 33,5°C rectales o esofágicos, continuamente monitorizada y con servo-control de la temperatura durante 72 horas, reduce la mortalidad y el daño en el desarrollo a los 18 meses de edad. De la misma manera que hacen Shankaran S. et al. en su estudio del año 2017, explican que estas temperaturas diana no deben superar el límite inferior de los 32°C ya que se muestran menos neuroprotectoras e

incluso pueden producir graves efectos adversos llegados a los 30°C, a la vez que también señalan la ausencia de beneficio en alargar la duración de la terapia a las 120 horas.

Inciden en que, aunque numerosos estudios hayan establecido el final de la ventana terapéutica en las 6 horas después del inicio de la EHI, el momento exacto en el que el daño llega a ser irreversible no está concretado, ya que este es un proceso continuo. En último lugar recalcan la necesidad de ejecutar lentamente la fase de recalentamiento, a un ritmo de 0,5°C/h hasta alcanzar los 36,5°C, opinión que comparten con Lemyre B. et al., quienes además sugieren que, en el caso de presentarse un empeoramiento de la encefalopatía clínica, se vuelva a enfriar al paciente para comenzar la fase de recalentamiento pasadas 24 horas.

En el artículo realizado por Arnaez J. et al. muestran como en el año 2015 un 60% de los centros españoles tenían implantada, de manera asimétrica según las distintas comunidades autónomas, la terapia con HI, empleando hasta un 97% de estos WBC con sistemas servo-controlados. Esta es una decisión defendida por Nonato M. et al., quienes argumentan que el WBC, aún sin presentar diferencias significativas respecto al SHC en las tasas de mortalidad, incidencia de efectos adversos o alteraciones pulmonares, presenta la capacidad de enfriar de una manera más homogénea las estructuras cerebrales. Además también coinciden en la recomendación del uso de mecanismos de servo-control, ya que logran minimizar las variaciones de temperatura, flujo sanguíneo o de la presión arterial.

Por otro lado, denuncian que hasta un 11% de RN no recibieron el tratamiento por retrasos en el diagnóstico o en el traslado interhospitalario, algo que se traduce en un aumento en la probabilidad de fallecer en los pacientes no natos en su hospital de referencia. Shankaran S. et al. afirman en 2016 que estos RN experimentan un inicio de la terapia más tardío (una media de 5,5 horas frente a una de 4,4 horas) y

una EHI más severa (un 43% frente a un 25%), lo que pone de manifiesto la necesidad de contar con protocolos de atención para el traslado de RN con EHI en cada centro que contengan programas de identificación de la EHI en RN, de aplicación de hipotermia pasiva y de entrenamiento del personal sanitario.

En la revisión ya mencionada de Lemyre B. et al., recomiendan el WBC con mecanismos de servo-control para alcanzar una temperatura rectal o esofágica de $33,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y con una duración de 72 horas, al haberse demostrado inefectivos tanto el enfriamiento a 32°C como un prolongamiento de la terapia. A lo largo del artículo, siempre que el candidato a HI haya nacido en un centro distinto a su hospital de referencia, indican como necesario el inicio del enfriamiento pasivo, tomando la temperatura rectal, o en su defecto axilar, cada 15 minutos para asegurarse de que no disminuya de los 33°C . En el supuesto de que se hubieran superado las 6 horas desde el inicio de la EHI, los estudios consultados informan que la puesta en marcha de la HI aún podría resultar beneficiosa, pero debiendo ser valorada por el equipo sanitario y consultada con los padres del RN, informando sobre la incertidumbre respecto a los beneficios y la posibilidad de efectos adversos.

Fuentes J. et al., hablando sobre el uso de la hipotermia pasiva, concluye que la falta de relación entre la aparición de complicaciones o los resultados finales del tratamiento y el alta de los RN en la UCIN, hayan sido o no trasladados al hospital de referencia, demuestra que esta resulta efectiva a la par que necesaria dado el mayor número de nacimientos en centros sanitarios sin disponibilidad de la terapia de HI, debiéndose alcanzar una temperatura diana rectal de aproximadamente 34°C y monitorizándola continuamente. Para esto, como comparten Silvera F. et al., es vital tanto la instauración de protocolos propios y actualizados que ayuden a introducir el tratamiento hipotérmico de una manera más eficaz y segura, como la presencia de un personal sanitario entrenado,

competente y familiarizado con el proceso.

Por último, Martínez Galiano JM. et al. concluyen que la fase de inducción de la terapia se debe llevar a cabo alcanzando rápidamente una temperatura esofágica de entre 32-34°C manteniéndola durante 72 horas, con precaución de no superar el límite inferior de 32°C por posible daño cerebral, para que una vez pasado este intervalo de tiempo se proporcione un recalentamiento lento y progresivo a un ritmo de 0,2-0,5°C/h durante 6-12h, siendo esta una etapa crítica por un posible desajuste en el aporte y requerimiento de oxígeno en la que se debe estrechar la vigilancia de los signos vitales.

La citada fase de inducción se debe ejecutar preferiblemente entre los 90 minutos y las 5 horas después del inicio del episodio hipóxico-isquémico. Pasadas las 6 horas, Laptook AR. et al. encuentran que el inicio de la HI resulta en una probabilidad del 76% de cualquier reducción en la muerte o discapacidad del RN, y en una probabilidad del 64% de que estas fueran un 2% menor en los RN tratados que en los no enfriados, a lo que añaden la sugerencia de estos datos pero reconociendo que no son concluyentes, por lo que la decisión de realizar o no la terapia deberá ser considerada individualmente en base a la probabilidad de beneficio y a la frecuencia de efectos adversos.

Conflicto de intereses

El autor manifiesta la ausencia de algún conflicto de interés.

7. Conclusión

Con la información reunida y contrastada se puede concluir que, a día de hoy y según la evidencia científica, la terapia con HI en RN diagnosticados de EHI se debe realizar mediante WBC con mecanismos de servo-control, alcanzando rápidamente la temperatura diana de 33,5°C rectales o esofágicos y manteniéndola durante un período de 72 horas, para una vez pasado este tiempo proceder a un recalentamiento lento y progresivo, a

un ritmo de 0,5°C/h hasta alcanzar una temperatura normal de 36,5°C.

En el caso de superarse la barrera de las 6 horas desde el inicio del episodio hipóxico-isquémico sin haber dado comienzo a la terapia, deja de existir consenso sobre la utilidad de esta, dejando la decisión de llevarla a cabo o no al equipo sanitario, cuya valoración se basará en aspectos como las posibilidades de obtener beneficios, los efectos adversos intrínsecos al tratamiento y la opinión de los padres.

Dado que el alto número de RN que llegan a esa situación se debe principalmente al retraso en el diagnóstico y en el traslado interhospitalario, toma gran importancia el establecimiento de protocolos centrados en la identificación del RN con EHI o en la importancia de dar inicio de manera precoz a la hipotermia pasiva durante el trayecto al hospital de referencia (demostrada como efectiva e imprescindible) alcanzando una temperatura rectal de aproximadamente 34°C, y la necesidad de contar con un personal multidisciplinar correctamente entrenado y familiarizado con el proceso, que pueda asegurar el desarrollo de este y los cuidados correspondientes de manera óptima.

8. Bibliografía

1. García-Alix AG, Martínez Biarge M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc)*; 2008: 242-252.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
3. Papazian O. Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2018; Vol. 78 (Supl. II): 36-41.
4. Blanco D, García-Alix AG, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F; Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 341.e1-20.
5. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix AG, 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 (Barc)*. 2012; 77(2): 88-97.
6. ABC Law Centers [Sede Web]. Michigan: c2010-2020. Reiter & Walsh, PC; [acceso el 16 de marzo de 2020]. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (HIE) [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.abclawcenters.com/encefalopatia-hipoxico-isquemica/>

7. Fernández Medina IM. Encefalopatía hipóxica isquémica e hipotermia cerebral. *Metas Enferm* feb 2015; 18(1): 13-17.
8. Magalhães M, Chopard MRT, Rodrigues FPM, Melhado A, Gallacci CB, Lima Neto TB, et al. Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. *Sao Paulo Med J*. 2015; 133(4): 314-319.
9. García-Álix AG, Allen AA. Hipotermia terapéutica en el recién nacido a término o casi término con encefalopatía hipóxica-isquémica. *Rev. Anales de Pediatría Continuada*. 2013; 11(4): 212-217.
10. Pacheco Salgado JM, Navarro Serrano L, Ortega Muñoz T, Hervás Martín MT, Sánchez Rey C. Hipotermia inducida en recién nacidos con Encefalopatía Hipóxica-Isquémica (EHI). *Enfermería Ciudad Real* [Internet] 7 de noviembre de 2012 [consultado el 19 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.enfermeriadeciudadreal.com/articulo_imprimir.asp?id_articulo=113&accion=
11. Fonseca C, Barreto H, Manotas H, Esquivel L. Hipotermia terapéutica exitosa en una recién nacida con encefalopatía neonatal secundaria a hipoxia isquémica. Reporte de caso. *Revista Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca*. 2016; 18(2): 21-24.
12. *Enfermería 21* [Sede Web]. Diario Independiente de Contenido Enfermero; 28 de julio de 2016 [acceso el 24 de marzo de 2020]. CINAHL, la base de datos para los enfermeros y otros sanitarios [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/diario-dicen/cinahl-la-base-de-datos-para-los-enfermeros-y-otros->

[sanitarios-DDIMPORT-042915/](#)

13. Universidad de Granada [Sede Web]. Granada: Universidad de Granada; 2020 [acceso el 24 de marzo de 2020]. CINAHL Complete [1 pantalla]. Disponible en: https://biblioteca.ugr.es/pages/biblioteca_electronica/bases_datos/cinahl
14. Biblioteca Nacional de España [Sede Web]. Madrid: Biblioteca Nacional de España; 2019 [acceso el 24 de marzo de 2020]. Dialnet [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.bne.es/es/Catalogos/Dialnet/>
15. Veiga del Cabo J, Jaén Casquero MB, Hernández Villegas S. Acceso y difusión de la producción científica iberoamericana; Biblioteca Virtual en Salud y Modelo de publicación electrónica SciELO. Educación Médica. Abril-Junio 2004; 7 (Supl 2): 23-26.
16. Di Stéfano M. ¿Qué es LILACS? Inmanencia. 2018; 7(1):8-9.
17. Sobrido M, Gonzalez Guitián C. Buscar en Medline con Pubmed. Santiago de Compostela: BiblioSaúde. 2011. Actualizada abril 2019 [consultado el 24 de marzo]. Disponible en: <http://bibliosaude.sergas.gal>
18. Trueba-Gómez R, Estrada Lorenzo JM. La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. Semin Fund Esp Reumatol. 2010; 11(2): 49–63.
19. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatrics & Child Health. 2018; 23(4): 285–291.
20. Martínez Galiano JM, Rus Díaz M. Hipotermia inducida como tratamiento en la asfixia neonatal. Evidentia. 2015 abr-jun;

12(50): 1-7.

21. Fuentes J, Lagares C, Benavente-Fernández I, Rodríguez O, Cordero E. Valoración de la hipotermia terapéutica pasiva del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica que precisa traslado interhospitalario. *Rev Neurol*. 2015; 60(7): 303-8.
22. Silvera F, Gesuele JP, Montes de Oca R, Vidal G, Martínez V, Lucas L, et al. Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal. *Arch Pediatr Urug*. 2016; 87(3): 221-233.
23. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Río J)*. 2015; 91(6):78-83.
24. Arnaez J, García-Alix AG, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, et al. Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(1): 12-23.
25. Shankaran S, Natarajan G, Chalak L, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR. Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD neonatal research network contribution to the field. *Semin Perinatol*. 2016 October; 40(6): 385–390.
26. Nonato M, Gheler L, Balestrieri JV, Audi M, Prandini M. Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia. *Rev Assoc Med Bras*. 2019; 65(8): 1116-1121.
27. 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 October 24; 318(16): 1550–1560.

28. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. JAMA. 2017 Jul 4; 318(1): 57–67.
29. Clarivate Analytics. InCites Journal Citation Reports [Sede Web]. Londres: Clarivate Analytics [acceso el 3 de abril de 2020]. Disponible en: https://jcr-clarivate-com.accedys.udc.es/JCRLandingPageAction.action?Init=Yes&SrcApp=IC2LS&SID=H1-uQcNSQDXv816Yr3ikwi2slrecYFZh1BHgl9t0sYXw1-UrZJoJnW5gB4Uq9eCScx5DDtrLKmTw6YHMTecR8bqq6g9ApP_xkMuH11MC7Xp2rtPBo-03Ff2gF3hTJGBPDScD1wSwx3Dx3D-cLUx2FoETAveN3rTSMreq46gx3Dx3D
30. Fundación Index [Sede Web]. Granada: Fundación Index; [acceso el 4 de abril de 2020]. Ranking Cuiden Citacion - 2017 [1 pantalla]. Disponible en: http://www.index-f.com/cuiden_cit/citacion.php
31. Research Gate [Sede Web]. Berlin: c2008-2020 ResearchGate GmbH; [acceso el 4 de abril de 2020]. Archivos de pediatría del Uruguay [1 pantalla]. Disponible en: https://www.researchgate.net/journal/0004-0584_Archivos_de_pediatría_del_Uruguay