

## **Therapeutic hypothermia as neuroprotection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy**

### **Hipotermia terapéutica como neuroprotección en neonatos con encefalopatía hipóxica-isquémica**

**Autores:**

Gavilanes-Ramón, Jennyfer Fernanda  
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA  
Estudiante de último año de la carrera de Medicina  
Cuenca-Ecuador



[Jennyfer.gavilanes@est.ucacue.edu.ec](mailto:Jennyfer.gavilanes@est.ucacue.edu.ec)



<https://orcid.org/0000-0003-2770-3198>

Dra. Herrera-Jaramillo, María Isabel  
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA  
HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA  
Cuenca-Ecuador  
Pediatria



[mherrera@ucacue.edu.ec](mailto:mherrera@ucacue.edu.ec)



<https://orcid.org/0000-0001-8776-553X>

Citación/como citar este artículo: Gavilanes-Ramón, Jennyfer Fernanda. y Herrera-Jaramillo, María Isabel. (2023). Hipotermia terapéutica como neuroprotección en neonatos con encefalopatía hipóxica-isquémica. MQRInvestigar, 7(2), 1373-1390.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.2.2023.1373-1390>

Fechas de recepción: 31-ABR-2023 aceptación: 31-MAY-2023 publicación: 15-JUN-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



## Resumen

La encefalopatía hipóxica isquémica ha sido considerado como una de las causas de índices de mortalidad y discapacidad en los neonatos, producido por la falta de oxigenación al cerebro durante el nacimiento. Se han planteado diversos estudios para incurrir en tratamientos que permitan disminuir estos índices, uno de ellos ha demostrado mejoría para los neonatos con encefalopatía grave, como es la hipotermia terapéutica, considerada como neuro protectora y ha demostrado una disminución en la mortalidad y discapacidad del neonato. Se recomienda este plan terapéutico en neonatos con encefalopatía hipóxica grave durante las 6 primeras horas, reduciendo la temperatura corporal de 3 a 4 grados centígrados, con un apoyo multidisciplinario y un control estricto como cuidado de signos vitales, ventilación mecánica, control de temperatura y tratamiento farmacológico y nutricional. Se recomienda el uso de biomarcadores para el diagnóstico precoz de Encefalopatía Hipóxica Isquémica en conjunto con estudios de imagen. La terapia ha demostrado efectividad en neonatos con EHI de moderada-grave, aunque puede estar contraindicada en países en vías de desarrollo debido a la falta de preparación, por lo que se discuten tratamientos que incluyan neuroprotectoras para ser ocupada como una terapia combinada.

**Palabras claves:** Hipoxia isquémica encefálica, hipotermia inducida, Recién Nacido

## Abstract

Hypoxic ischemic encephalopathy has been considered one of the causes of mortality and disability rates in newborns, produced by the lack of oxygenation to the brain during birth. Several studies have been proposed to incur treatments that allow these rates to be reduced, one of them has shown improvement for neonates with severe encephalopathy, such as therapeutic hypothermia, considered neuroprotective and has shown a decrease in mortality and disability of the newborn. This therapeutic plan is recommended in neonates with severe hypoxic encephalopathy during the first 6 hours, reducing body temperature from 3 to 4 degrees Celsius, with multidisciplinary support and strict control such as vital sign care, mechanical ventilation, temperature control, and treatment. pharmacological and nutritional. The use of biomarkers for the early diagnosis of Hypoxic Ischemic Encephalopathy is recommended in conjunction with imaging studies. The therapy has shown effectiveness in neonates with moderate-severe HIE, although it may be contraindicated in developing countries due to lack of preparation, so treatments that include neuroprotective agents are being discussed to be used as a combination therapy.

**Key words:** Ischemic brain hypoxia, induced hypothermia, Newborn

## Introducción

La encefalopatía hipóxico isquémico (EHI) es un síndrome que tiene un índice de gravedad considerable por el resultado de la asfixia perinatal, mantiene una prevalencia de 0.7 a 1.2 millones de niños teniendo como resultado que el 20% de neonatos cursan parálisis cerebral infantil y una prevalencia considerable de muerte y discapacidad . Se encuentra presente desde el nacimiento que evidencian cuadros neurológicos evolutivos, en la mayoría de los casos muchos neonatos que presentan este síndrome fallecen y los que sobreviven tienen cambios de hipertonia a hipotonia, combinación de parálisis pseudobulbar y bulbar así como problemas alimenticios, de marcha entre otros (Blanco et al., 2011). La Encefalopatía Hipóxico Isquémico es causado por la disminución del flujo sanguíneo y oxígeno al cerebro por lo que al no tener una perfusión correcta de forma temprana puede existir daño neuronal, en todo esto proceso pasa por un periodo de 3 fases, la primera es considerada como un proceso de despolarización celular hipóxica denominada como una fase primaria en la que existe un daño a nivel neuronal constituida por un proceso de reperfusión causada por el metabolismo oxidativo y llegando a una muerte por causa de apoptosis y necrosis, la segunda fase el proceso de apoptosis y en la tercera fase un periodo de inflamación (Lemyre & Chau, 2018). La disminución del flujo sanguíneo al cerebro es considerada como una de las causas principales de lesión neuronal, se produce por un daño en el mecanismo a nivel celular que causa una falla en la parte energética debido a la falta de flujo sanguíneo produciendo una caída de ATP y con un fallo en la bomba de sodio potasio lo que produce una entrada de calcio al interior de la célula con una liberación de aminoácidos teniendo un proceso excitatorio en la célula finalizando con un periodo de necrosis (Blanco et al., 2011). En la actualidad se considera que para detección temprana o frente a sospecha de sufrimiento fetal es el uso de métodos como imagen, monitorización en la actividad electro cortical, sumado a biomarcadores de laboratorio como la IL-1b, IL 6 y la IL8 que evidencian estrés oxidativo, proteínas específicas del cerebro como la S100, acida fibrilar glial, enolasa específica de neuronas y la ubiquitina carboxilo-terminal esterasa, sin embargo estos métodos no han sido el 100% eficaces en el pronóstico temprano de una EHI (Lemyre & Chau, 2018)

## Fisiopatología

La fisiopatología y el mecanismo no son conocidos con certeza, pero se ha demostrado que al implementar la hipotermia como un plan terapéutico disminuyendo un solo grado centígrado produce reacción en las vías de lesión que son activadas en la fase latente, durante este proceso disminuye la formación de radicales libres lo que mantiene a la mitocondria y reduce la muerte celular debido a que se inhibe la caspasa 3 que es crítica



en el proceso de la apoptosis y es importante en la disminución del daño neuronal, en estudios experimentales a base de animales han demostrado que el uso de temperatura, oxígeno y bicarbonato ha disminuido la actividad epileptiforme por lo que al tomar en cuenta estos estudios han sido tratados en neonatos viendo mostrando evidencia que ha mejorado en neonatos con encefalopatía hipóxica de moderada a grave (Blanco et al., 2011; Fredricks et al., 2017)

En el periodo de reanimación durante las primeras horas existe un deterioro en el metabolismo cerebral antes de que se evidencie un daño irreversible, por lo que durante este tiempo es necesario aplicar la hipotermia como un neuro protector con una reducción de 2 a 4 grados en las primeras 6 horas (Hansen et al., 2016; Lemyre & Chau, 2018). Para poder aplicar esta técnica deben tener criterios de inclusión que son: pH de cordón umbilical menor o igual a 7 o que tenga exceso de base de más o menos -16, pH del cordón de 7.01 o un exceso de base de -10 a 15.9 en gas de cordón o que tenga sangre en el interior de una hora, sumado a lo anterior deben ser incluidos criterios de riesgo para hipoxia o evento perinatal agudo, puntaje de APGAR menor a 5 a los 10 minutos o ventilación positiva de 10 minutos, evidencia de HIE de moderada a grave que se demuestren con presencia de convulsiones o signo letargias, actividad disminuida, bradicardia, periodo de apnea, criterios de inclusión para demostrar encefalopatía, en caso de tener un EEG se debe evaluar por 20 minutos trazados anormales o evidencias que demuestren que este sufriendo una convulsión que puede ser útil para determinar y demostrar convulsiones en los neonatos con esta patología (Lemyre & Chau, 2018), lo criterios de exclusión son: bebés con riesgo de muerte, anomalías genéticas y congénitas, restricción severa del crecimiento intrauterino, coagulopatía severa y traumatismo craneoencefálico (Chin et al., 2019a; Lemyre & Chau, 2018), el uso de esta terapéutica tiene como efectos secundarios la bradicardia sinusal, hipotensión, trombocitopenia leve, hipertensión pulmonar y prolongar el tiempo de sangrado, arritmias, leucopenia, anemia, hipopotasemia (Fasce et al., 2021). Para que se pueda realizar este plan terapéutico se han establecido dos métodos que son selectivo de cabeza y todo el cuerpo pero no se han encontrado diferencias significativas de utilidad en el uso de los dos métodos, por un lado el uso de enfriamiento de la cabeza puede ser utilizado por diferentes etapas alrededor de la cabeza del bebé con el objetivo de mantener la fontanela a temperaturas por debajo de 30 grados y una temperatura a nivel rectal de 34 más menos, caso contrario con el enfriamiento de todo el cuerpo utilizando una temperatura de 33,5 más menos 0,55 usando enfriamiento pasivo, refrigeración controlada y menos costo en comparación del enfriamiento de la cabeza (Okulu et al., 2019; Stockley & Gowda, 2022; Weng et al., 2021)

### Métodos diagnósticos



Existen múltiples biomarcadores que son liberados cuando existe alguna lesión en un órgano como el riñón, corazón, hígado o el sistema hematológico que son liberados en la sangre por lo que el grado de la lesión se evidenciará a largo plazo, en el caso de la encefalopatía hipóxica isquémica no tiene un biomarcador específico que evidencia el lugar y el grado de la lesión, aunque se conoce que el cribado en neonatos puede marcar una diferencia en la sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones cerebrales (Ovali, 2022). La muerte neuronal no está limitada solo al periodo de hipoxia e isquemia, si no que está relacionada a un proceso bioquímico que puede conducir a la muerte celular en el cabo de horas o días, en el proceso de EHI hay primero una supervivencia celular que al entrar a una fase latente existe un proceso de hipoperfusión y supresión neural seguido de una falla secundaria que causa una hipoperfusión con la aparición de convulsiones estereotipadas, acumulación extracelular, edema citotóxico relacionado con una aparición de daño cerebral histológico (Marlow et al., 2021; Wassink et al., 2019). La hipotermia en ensayos clínicos indican que la edad gestacional de inicio empieza a las 36 semanas con el peso del neonato de 1.8 kg con criterios de encefalopatía de moderada a grave iniciando el tratamiento en las primeras horas de vida colocando al neonato en una manta de refrigeración y calefacción que fue conectado a sistemas de hipotermia con temperaturas de 33,5 en las primeras 72 horas seguido de recalentamiento de 0,5 hasta llegar a 36,5 subiendo la temperatura cada hora (Chiang et al., 2017; Okulu et al., 2019), los ensayos han demostrado que existe un aumento en la supervivencia del neonato sin discapacidad neurológica (Bersani et al., 2021; Garfinkle et al., 2013), dentro de las 6 primeras horas han demostrado que existe una mejoría clara en la recuperación de los neonatos bajando la temperatura corporal de 3 a 4 grados de forma selectiva en la cabeza o el cuerpo dependiendo el método que se utilice, iniciando antes de las seis horas y perdurando hasta las 72 horas pueden reducir el riesgo neonatal de discapacidad o muerte, en nuestra época han tratado de reducir la tasa de mortalidad por lo que el uso dentro de las primeras horas se evidencian mejores resultados que cuando se inicia posterior a este tiempo (Birca et al., 2016). Los parámetros que evalúan la vitalidad del neonato se los define como la puntuación de APGAR, acidemia, necesidad de utilizar reanimación, convulsiones y anomalías en el electroencefalograma (17).

La encefalopatía hipóxica isquémica tiene gran relevancia en la discapacidad a nivel mundial, el uso de la tecnología ha favorecido el uso de métodos diagnósticos como la resonancia magnética que confirma que los neonatos no presentan una atrofia cerebral concreta lo que se presume que estas lesiones son causadas en la labor de parto (Ovali, 2022) en el avance clínico demuestran la relevancia del uso de la hipotermia terapéutica como un factor que disminuye la discapacidad grave (parálisis cerebral) (Chin et al., 2019b; Colantonio Viviana Robledo Juan Pablo Berazategui & Valera Nora Balanian Teresa Mazzuchelli, 2017; Natarajan et al., 2016), en la actualidad la

tasa de discapacidad grave varía entre 42-100 % por lo que el uso de este plan terapéutico podría ayudar a reducir los picos de prevalencia de la discapacidad (Garfinkle et al., 2013). Se ha determinado que la secretoneurina un polipéptido es la encargada del proceso de la angiogénesis así como otros procesos como una citoquina quimiotáctica, angiogénica y en el sistema nervioso; por ejemplo en el caso del sistema nervioso la secretoneurina ayuda a la liberación de la dopamina, en la isquémica existen concentraciones altas en el tejido cerebral y en el suero produciendo un colapso de sangre en el cerebro teniendo un aumento de secreción sérica de secretoneurina en muchos de los casos estos niveles altos han sido encontrados en pacientes que han sufrido una reanimación cardiopulmonar siendo un biomarcador para pronosticar un daño neurológico, en el caso de los recién nacidos este neuropéptido puede ser de gran utilidad utilizado como un biomarcador en la identificación de una encefalopatía hipóxico isquémico después de una asfixia perinatal ya que estos niveles se encuentran en concentraciones más altas en comparación con los recién nacidos a término y sanos, sin embargo se considera necesario realizar estudios más avanzados permitan demostrar si este puede ser un biomarcador completo para un diagnóstico eficaz de la EHI (21-24).

### **El uso de la terapia hipotérmica**

En países en vías de desarrollo muchos de los neonatos nacen en centros de atención lo que implica que estos niños no tengan un correcto manejo y control en el proceso de su nacimiento, por lo que se ha visto necesario transferir a neonatos con complicaciones que tengan riesgo para producir una enfermedad o pongan en peligro la vida, lo que se plantea con el uso de la hipotermia terapéutica que el tiempo que se puede perder en una transferencia cuando el neonato presente riesgos de encefalopatía hipóxica isquémica más riesgo de desarrollar discapacidad o muerte pueden tener, por lo que durante este transcurso el uso de esta terapia ayuda a disminuir estos factores y la probabilidad de desarrollar discapacidad disminuirán notablemente, sumado que el uso de medicamentos como la Dexmedetomidina tiene potencial recurso como neuro protector que permite disminuir la función respiratoria y motilidad intestinal pero teniendo efectos secundarias nivel cardiovascular (Vayalthrikkovil et al., 2020). Debe ser tratada con un respectivo control lo que produce que el uso de esta terapia debe ser bajo el área de la Unidad de Cuidados Intensivos que contienen ventilación mecánica, monitorización, control de temperatura y signos vitales con un amplio protocolo de personal capacitado sumado régimen estricto en control de ventilación, hemodinámico y coagulación, posterior a estos controles debe existir tratamiento farmacológico y nutrición con fluidoterapia con la ayuda de métodos diagnósticos. Los seguimientos deben ser continuos por lo que deben involucrar evaluaciones neurológicas, capacidades motoras, sensoriales, cognitivas y el

comportamiento, su seguimiento debe ser multidisciplinaria para observar cambios y el resultado de esta terapia (Blanco et al., 2011)

Los neonatos que tienen EHI tratados con terapia hipotérmica se observó que tenían lesiones leves en estudios de control en comparación con los que tenían EHI moderada y grave, esta técnica no debe ser considerada como rutina por el contrario debe ser establecida en neonatos con EHI moderada a grave que cumplan con todos los criterios de inclusión mencionados anteriormente (Lemyre & Chau, 2018; Yum et al., 2018). Estos tratamientos deben ser realizados en centros que cuenten con recursos necesarios y personal capacitado, es decir unidades de nivel 3 y 4 que puedan prevenir el fallo multiorgánico con acceso a estudios de imagen, con el uso de este tratamiento se debe realizar un enfriamiento con las dos técnicas descritas como la cabeza y el cuerpo con la única excepción el costo pero su eficacia es considerada en los mismos estándares (Birca et al., 2016; Zhou et al., 2010). En ensayos realizados se ha visto que es eficaz para disminuir la mortalidad y discapacidad asociadas a encefalopatía hipóxica Isquemia de moderada a grave son pacientes tratados como una intervención segura sin riesgo alto bajo la aplicación en el área de Cuidados Intensivos bajo el protocolo de recalentamiento y enfriamiento produciendo una reducción de daños sustancial a largo plazo, por otro lado el hecho de que los partos de neonatos sean en lugares que no cuenten con todos los implementos necesarios no debería ser descartado este plan terapéutico debido a la utilidad y eficacia que proporcionan lo estudios en pacientes con encefalopatía hipóxica isquémica de moderada a grave reduciendo los índices de discapacidad y mortalidad, por lo que se recomienda que si existe el periodo de ventana pueda ser utilizado para disminuir los daños a nivel neuronal (O'Mara & McPherson, 2021)

## Material y métodos

Es una revisión bibliográfica de tipo narrativa en la se detallan características principales de los artículos basados en hipotermia terapéutica, el trabajo se realizó en el periodo Septiembre-Diciembre del 2022. Este análisis corresponde a una revisión previa de trabajos publicados durante el periodo del 2012-2017.

Se realizó una búsqueda de artículos en las principales bases de datos bibliografías disponibles en Internet que son PubMed, Scielo y Scopus, para la búsqueda más compleja fue realizada en Pub-Med que fueron tomados más artículos que ayudaron a desarrollar esta revisión y de manera complementaria, se realizó una búsqueda en manuales o pautas del manejo del neonato durante el nacimiento.

Las referencias se limitaron a los artículos completos, con idiomas de preferencia español e inglés. En caso de haber encontrado un artículo repetido en diversas publicaciones o base de datos se incluyó el artículo más reciente y mayor factor de impacto. Los artículos fueron encontrados por medio de una búsqueda avanzada con palabras clave encontradas en DeCS como: Hipoxia isquémica encefálica, hipotermia



inducida, Recién Nacido combinado con el operador booleano AND.

De un total de 1509 publicaciones científicas encontradas en todas las bases de datos buscadas, se descartaron 216 artículos por no concordar con los años de búsqueda lo que redujo la búsqueda a 1293 artículos. Posterior se eliminaron 1193 por no estar de acuerdo al tema de estudio, y se eliminaron 19 artículos ya que al leer el resumen no tenía datos relevantes para la revisión, de las 80 publicaciones fueron examinadas con una lectura comprensiva y completa de la cual se descartaron 50 artículos, disponiendo con un total de 32 artículos para realizar esta revisión.

Para el ingreso de bibliografías fue utilizado el gesto bibliográfico de Mendeley que ayudo en el proceso de citas de esta revisión.

## Resultados

Durante la búsqueda en las bases de datos presentadas se encontraron los siguientes datos:

El autor Ovcjack, A, et al en el 2023 con una muestra de población de 519 demuestra que los neonatos con HIE tienden a tener un periodo más corto de hospitalización cuando son tratados con TH sola y un adyuvante neuroprotector, comparado con los que son tratados con TH (27).

En el estudio de Mark Adams, et al. En el 2021 con una muestra de 570 se evidencia Las unidades de suiza demuestran un bajo resultado para neonatos con HIE de moderada a grave, pero se muestra un potencial evidente de mejoría en estos neonatos, siempre que exista un diagnóstico precoz y con un seguimiento constante (28).

Karina Wechselberger, et al en el año 2016 con una muestra de 139 se muestran que las concentraciones séricas de secretoneurina aumentan en aumentan en neonatos con HIE, se sugiere que puede ser utilizado como un biomarcador para la detección temprana de HIE posterior a una asfixia (24).

Por consiguiente McNally, M. A. y Soul, J. S. en el año 2019 con una búsqueda de 61 artículos demuestran que las estrategias neuroprotectoras con pruebas sólidas se limitan a los esteroides prenatales y la atención de apoyo para la lesión cerebral neonatal prematura y la hipotermia terapéutica para la encefalopatía hipóxico-isquémica a término. Los agentes farmacológicos con la mayor probabilidad de éxito y más cercanos a la implementación clínica incluyen eritropoyetina para minimizar la lesión cerebral a término y pretérmino y magnesio prenatal para prevenir/minimizar la lesión cerebral pretérmino(29).

Marysia Grzybowski, et al en el año 2022 con un total de 1736 demuestra que no hubo diferencias significativas en los neonatos de los 3 grupos (percentil menor a 10, de 10-89 y mayor a 90), en las temperaturas en la etapa de la hipotermia y después de la terapia (30).

Mietzsch U, et al en el año 2020 con un total de 28 personas demuestra que el grado de alteración de la temperatura se asoció a una puntuación alta de lesiones en la RM y muerte.

Por lo tanto la salida de temperatura del dispositivo tiene potencial como predictor para ser un predictor de lesiones y podría ser un biomarcador fisiológico (31).

Por último, Deveci MF, et al. En el año 2022 con un total de 125 personas demostró que la falla multiorgánica, acidosis metabólica o convulsión de forma temprana representa signos de mal pronóstico, deben tener un seguimiento de cerca e informar cualquier cambio que represente una complicación para el neonato (32).

## **Análisis de los Resultados**

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es el resultado de la asfixia neonatal. Su frecuencia es de 1 por cada 1000 nacidos vivos, el 62% de neonatos con sufrimiento fetal presentan lesiones cerebrales, discapacidades leves, graves e inclusive la muerte (1) mientras que en el 45% se ha observado parálisis cerebral, defectos visuales, entre otras afecciones (2,3). Existen 3 fases para que se produzca la muerte neuronal: la primera que ocurre en las 6 primeras horas, produce una disminución en el flujo cerebral conduciendo a la hipoxemia (4,5); en la fase 2, con un período de 6-24 horas, hay un proceso de apoptosis celular; y, la fase 3 se caracteriza por una reacción inflamatoria que lleva a un daño irreversible (6).

Los métodos diagnósticos como: electroencefalograma, biomarcadores séricos, ecografía craneal tienen limitaciones para el diagnóstico, por lo que el examen físico, en los primeros días, puede ayudar a estimar el pronóstico (7). En la última década se creó la “Academia Americana de Pediatría” que permitió realizar ensayos clínicos para comprobar si el uso de la terapia hipotérmica ayuda a disminuir la discapacidad y evitar el uso de cuidados paliativos, con la disminución de la temperatura entre 3-4 grados, durante el tiempo de ventana de 6 a 72 horas, demostrando que en los neonatos con encefalopatía grave disminuye la mortalidad y la discapacidad (8).

Los daños que sucede en el neonato pueden ser irreversibles si no son tratados oportunamente. En nuestro país los centros de tercer y cuarto nivel no cuentan con protocolos específicos y tampoco materiales, mientras que en los hospitales de primer y segundo nivel, debido a circunstancias como la distancia, falta de conocimiento o dificultad para llegar, no acuden a ellos y por ende crean más susceptibilidad a tener esta complicación (9).

Por otro lado se relación en los estudios descritos que estos llegan a ser beneficiosos, en caso de que estos sean utilizados de forma temprana, con neuroprotectores y agentes adyuvantes que hagan que en los países en vías de desarrollo no se convierta en un trabajo extra, por contrario sea una fuente de ayuda, siempre y cuando tratando bajo el protocolo acorde.

En el artículo de Mark Adams (28), muestra que la detección temprana y con un seguimiento constante el uso de esta terapia puede ser beneficiosa en los neonatos que presenten Encefalopatía moderada a grave.

Por consiguiente en el estudio de Deveci (32). muestra que al presentar signos de una falla multiorgánica, como acidosis o convulsiones pueden representar signos de peor pronóstico, es necesario como en los estudios anteriores realizar un diagnóstico precoz para que este plan terapéutico funcione acorde sumado a los factores neuroprotectores.

En el artículo de Grzybowski, et al menciona que el uso de esta terapia no ha tenido gran relevancia en la mejoría de los neonatos con encefalopatía concluyendo que es un tratamiento riesgoso e ineficaz (10), por el contrario Saw SI et, al entre otros autores reconocen que el uso de este plan terapéutico funciona ya que disminuye el riesgo de tener discapacidad severa en neonatos con encefalopatía grave (8,9).

### Discusión

La encefalopatía hipóxico isquémico (EHI) prevalece como una de las causas de discapacidad y morbimortalidad, afecta al 1 % de la población de recién nacidos con manifestaciones en la parte cognitiva presentado diversos grados de déficit, tales como retraso en el crecimiento, parálisis cerebral, alteraciones en la conducta o trastornos neurosensoriales. En diversos ensayos clínicos se ha demostrado que el uso de la hipotermia como un plan terapéutico en neonatos con encefalopatía hipóxicoisquémico de moderada a grave, ha reducido complicaciones de mortalidad y discapacidad.

Este tratamiento se ha visto muy limitado en diversos países, debido a la falta de recursos y capacitación al personal. Un porcentaje importante de los nacimientos se dan en centros de salud que no se encuentran preparados ni con el equipo necesario para realizarlo más aún si se requiere de un equipo multidisciplinario y normas estrictas bajo diversos criterios de inclusión y periodo de ventana, para que pueda tener eficacia este tratamiento.

Existen diversos riesgos y efectos adversos en el uso de este plan terapéutico, lo que ha llevado a plantearse cuál sería el costo-beneficio de establecer estas medidas en países que no están capacitados, debido a que se tendría que plantear los costos de capacitación e instrumentos para poder utilizar este plan. Sin embargo, se ha demostrado en ensayos clínicos y en diversas revisiones que los beneficios crecerán en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica de moderada a grave sumado a que se logrará reducir los índices de discapacidad y mortalidad, mejorando la calidad de vida de los neonatos.

Los trabajos de investigación han demostrado que esta intervención terapéutica en neonatos con EHI, mejora el pronóstico en aquellos versus los neonatos que no recibieron este tratamiento; sin embargo, el pensar que esta práctica clínica pueda ser utilizada en nuestro país, ha quedado relegada a segundo plano, debido a la falta de recursos y el tiempo que tomaría en la capacitación del personal. Cabe recalcar el gran cambio en los índices y calidad de vida de los neonatos con esta complicación de contar con esta terapéutica.

### Conclusiones

Existen diferentes biomarcadores que ayudan a una detección temprana para el diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico Isquémica como IL1b, IL6, IL8, seguimiento con imágenes, proteínas específicas del cerebro como la S100, sumado a lo anterior se ha estudiado un polipéptido que está presente en diferentes procesos como citoquina, en el sistema nervioso o angiogénica, este polipéptido se lo conoce como secretoneurina que a pesar de estar presente en diversos procesos mencionados, se ha estado utilizando como un biomarcador para una identificación precoz de EHI posterior a una asfixia perinatal, otra forma de detección precoz aunque por el momento siguen en estudios se recomienda reconocer la salida de temperatura en un dispositivo durante la terapia hipotérmica contando como un potencial predictor.

Se ha demostrado efectividad el uso de este tratamiento en neonatos con EHI de moderada a grave demostrando resultados favorables, sin embargo La Terapia Hipotérmica es considerada como un tratamiento estándar en países desarrollados, pero puede estar contraindicada en países en vías de desarrollo debido a que muchos de los ensayos clínicos realizados se encuentran incompletos o inconclusos y los neonatos presentan secuelas e inclusive han llegado a la muerte. Se discuten nuevos tratamientos que incluyan tratamientos neuroprotectoras como la Tiamina, Dexmedetomidina, que puedan ser utilizados en conjunto con la Terapia Hipotérmica para mejorar una estrategia de tratamiento efectiva en países en vías de desarrollo.

### Referencias bibliográficas

1. Adams, M., Brotschi, B., Birkenmaier, A., Schwendener, K., Rathke, V., Kleber, M., Hagmann, C., Bassler, D., Natalucci, G., Böttger, S., Frey, B., Bernet, V., Grass, B., Rogdo, B., Hoigné, I., Stocker, M., Berger, T. M., Fontana, M., Hegi, L., ... Schneider, J. (2021). Process variations between Swiss units treating neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and their effect on short-term outcome. *Journal of Perinatology*, *41*(12), 2804. <https://doi.org/10.1038/S41372-021-01156-W>
2. Bersani, I., Piersigilli, F., Gazzolo, D., Campi, F., Savarese, I., Dotta, A., Tamborrino, P. P., Auriti, C., & Di Mambro, C. (2021). Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, *180*(5), 1335. <https://doi.org/10.1007/S00431-020-03882-3>
3. Birca, A., Lortie, A., Birca, V., Decarie, J. C., Veilleux, A., Gallagher, A., Dehaes, M., Lodygensky, G. A., & Carmant, L. (2016). Rewarming affects EEG background in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *127*(4), 2087-2094. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2015.12.013>



4. Blanco, D., García-Alix, A., Valverde, E., Tenorio, V., Vento, M., & Cabañas, F. (2011). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*, 75(5), 1–341.  
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.012>
5. Chiang, M. C., Jong, Y. J., & Lin, C. H. (2017). Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics and Neonatology*, 58(6), 475–483. <https://doi.org/10.1016/J.PEDNEO.2016.11.001>
6. Chin, E. M., Jayakumar, S., Ramos, E., Gerner, G., Soares, B. P., Cristofalo, E., Leppert, M., Allen, M., Parkinson, C., Johnston, M., Northington, F., & Burton, V. J. (2019a). Preschool language outcomes following perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy in the age of therapeutic hypothermia. *Developmental Neuroscience*, 40(5–6), 1. <https://doi.org/10.1159/000499562>
7. Chin, E. M., Jayakumar, S., Ramos, E., Gerner, G., Soares, B. P., Cristofalo, E., Leppert, M., Allen, M., Parkinson, C., Johnston, M., Northington, F., & Burton, V. J. (2019b). Preschool language outcomes following perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy in the age of therapeutic hypothermia. *Developmental Neuroscience*, 40(5–6), 1. <https://doi.org/10.1159/000499562>
8. Colantonio Viviana Robledo Juan Pablo Berazategui, G., & Valera Nora Balanian Teresa Mazzuchelli, M. (2017). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr*, 115. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.s38>
9. Fasce, J., Novoa, J. M., Toso, P., & García-Alix, A. (2021). Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Revista Chilena de Pediatría; Vol. 92, Núm. 6 (2021): Noviembre - Diciembre; 831-837*, 92(6), 831–837. <https://doi.org/10.32641/ANDESPEDIATR.V92I6.4024>
10. Fredricks, T. R., Gibson, C., Essien, F., & Benseler, J. S. (2017). Therapeutic Hypothermia to Treat a Newborn With Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 117(6), 393–398. <https://doi.org/10.7556/JAOA.2017.078>
11. Garfinkle, J., Sant’Anna, G. M., Wintermark, P., Ali, N., Morneault, L., Koclas, L., & Shevell, M. I. (2013). Cooling in the real world: therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 17(5), 492–497.  
<https://doi.org/10.1016/J.EJPN.2013.03.006>
12. Grzybowski, M., Singh, M., Shah, P. S., Lee, S., Toye, J., Kanungo, J., & Khurshid, F. (2022). Determining the Effect of Birth Weight on Therapeutic Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *American Journal of Perinatology*. <https://doi.org/10.1055/S-0042-1742454>

13. Hansen, G., Al Shafouri, N., Narvey, M., Vallance, J. K., & Srinivasan, G. (2016). High blood carbon dioxide variability and adverse outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(4), 680–683. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1015983>
14. Lemyre, B., & Chau, V. (2018). Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health*, 23(4), 285–291. <https://doi.org/10.1093/PCH/PXY028>
15. Marlow, N., Shankaran, S., Rogers, E. E., Maitre, N. L., & Smyser, C. D. (2021). Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 26(5). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101274>
16. McNally, M. A., & Soul, J. S. (2019). Pharmacologic Prevention and Treatment of Neonatal Brain Injury. *Clinics in Perinatology*, 46(2), 311–325. <https://doi.org/10.1016/J.CLP.2019.02.006>
17. Mietzsch, U., Radhakrishnan, R., Boyle, F. A., Juul, S., & Wood, T. R. (2020). Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *The Journal of Physiology*, 598(2), 415–424. <https://doi.org/10.1113/JP278790>
18. Natarajan, G., Pappas, A., & Shankaran, S. (2016). Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Seminars in Perinatology*, 40(8), 549–555. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2016.09.007>
19. Okulu, E., Erdeve, O., Pekcici, B. B., Kendirli, T., Eyiletten, Z., Atasay, B., & Arsan, S. (2019). A Successful Whole Body Therapeutic Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy During an ECMO Run in a Newborn. *Frontiers in Pediatrics*, 7(MAR), 95. <https://doi.org/10.3389/FPED.2019.00095>
20. O'Mara, K., & McPherson, C. (2021). Neuroprotective Agents for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatal Network : NN*, 40(6), 406–413. <https://doi.org/10.1891/11-T-755>
21. Ovali, F. (2022). Hemodynamic changes and evaluation during hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Early Human Development*, 167, 105563. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2022.105563>
22. Ovcjak, A., Pontello, R., Miller, S. P., Sun, H. S., & Feng, Z. P. (2023). Hypothermia combined with neuroprotective adjuvants shortens the duration of hospitalization in infants with hypoxic ischemic encephalopathy: Meta-

- analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 5496.  
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.1037131/BIBTEX>
23. Poupirt, N. R., Martin, V., Pagnotto-Hammitt, L., Spittle, A. J., Flibotte, J., & DeMauro, S. B. (2021). The General Movements Assessment in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*, 36(8), 601–609. <https://doi.org/10.1177/0883073820981515>
24. Romeo, D. M., Bompard, S., Serrao, F., Leo, G., Cicala, G., Velli, C., Gallini, F., Priolo, F., Vento, G., & Mercuri, E. (2019). Early Neurological Assessment in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8).  
<https://doi.org/10.3390/JCM8081247>
25. Stockley, E., & Gowda, H. (2022). A Case of an Infant with Hydrops Fetalis and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, 12(1), 43–46. <https://doi.org/10.1089/THER.2021.0015>
26. Turgut Meral Alagöz Hüseyin Kaya İsmail Kürşad Gökçe, H., Authors MEHMET FATİH DEVECİ, A., Turgut, H., Alagöz, M., Kaya, H., Kürşad Gökçe, I., Özdemir, R., Med Sci, T. J., Fatih DEVECİ, M., & Turgut, H. (2022). Mortality Related Factors on Hypoxic Ischemic Encephalopathic Patients Treated with Therapeutic Hypothermia: A 11-year Single Center Experience. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 52(3), 796–802.  
<https://doi.org/10.55730/1300-0144.5375>
27. Vayaltrikkovil, S., Bashir, R., Espinoza, M., Irvine, L., Scott, J. N., & Mohammad, K. (2020). Serum calcium derangements in neonates with moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy and the impact of therapeutic hypothermia: a cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 33(6), 935–940.  
<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1510911>
28. Wassink, G., Davidson, J. O., Dhillon, S. K., Zhou, K., Bennet, L., Thoresen, M., & Gunn, A. J. (2019). Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(2). <https://doi.org/10.1007/S11910-019-0916-0>
29. Wechselberger, K., Schmid, A., Posod, A., Höck, M., Neubauer, V., Fischer-Colbrie, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., & Griesmaier, E. (2016). Secretoneurin Serum Levels in Healthy Term Neonates and Neonates with Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy. *Neonatology*, 110(1), 14–20.  
<https://doi.org/10.1159/000444245>
30. Weng, B., Yan, C., Chen, Y., Gong, X., & Cai, C. (2021). Efficiency Evaluation of Neuroprotection for Therapeutic Hypothermia to Neonatal

Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 875.

<https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.668909/BIBTEX>

31. Yum, S. K., Seo, Y. M., Kwun, Y., Moon, C. J., Youn, Y. A., & Sung, I. K. (2018). Therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy and reversible persistent pulmonary hypertension: short-term hospital outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(23), 3108–3114.  
<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1365123>
32. Zhou, W. H., Cheng, G. Q., Shao, X. M., Liu, X. Z., Shan, R. B., Zhuang, D. Y., Zhou, C. Le, Du, L. Z., Cao, Y., Yang, Q., & Wang, L. S. (2010). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *The Journal of Pediatrics*, 157(3). <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2010.03.030>

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

**Financiamiento:**

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

**Agradecimiento:**

N/A

**Nota:**

El artículo no es producto de una publicación anterior.

## ANEXOS

### TABLA DE LOS RESULTADOS

	<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Muestra</b>	<b>Resultados de la Terapia Hipotérmica</b>
<b>1</b>	Ovcjack, A, et al	2023	519	Los neonatos con HIE tienden a tener un periodo más corto de hospitalización cuando son tratados con TH sola y un adyuvante neuroprotector, comparado con los que son tratados con TH (27).
<b>2</b>	Mark Adams, et al.	2021	570	Las unidades de suiza demuestran un bajo resultado para neonatos con HIE de moderada a grave, pero se muestra un potencial evidente de mejoría en estos neonatos, siempre que exista un diagnóstico precoz y con un seguimiento constante (28).
<b>3</b>	Karina Wechselberger, et al.	2016	139	Las concentraciones séricas de secretoneurina aumentan en aumentan en neonatos con HIE, se sugiere que puede ser utilizado como un biomarcador para la detección temprana de HIE posterior a una asfixia (24).
<b>4</b>	McNally, M. A. y Soul, J. S.	2019	61 artículos	Las estrategias neuroprotectoras con pruebas sólidas se limitan a los esteroides prenatales y la atención de apoyo para la lesión cerebral neonatal prematura y la hipotermia terapéutica para la encefalopatía hipóxico-isquémica a término. Los agentes farmacológicos con la mayor probabilidad de éxito y más cercanos a la implementación clínica incluyen eritropoyetina para minimizar la lesión cerebral a término y pretérmino y magnesio prenatal para prevenir/minimizar la lesión cerebral pretérmino(29).
<b>5</b>	Marysia Grzybowski, et al.	2022	1736	No hubo diferencias significativas en los neonatos de los 3 grupos (percentil menor a 10, de 10-89 y mayor a 90), en las temperaturas en la etapa de la hipotermia y después de la terapia (30).
<b>6</b>	Mietzsch U, et al.	2020	28	El grado de alteración de la temperatura se asoció a una puntuación alta de lesiones en la RM y muerte. Por lo tanto la salida de temperatura del dispositivo tiene potencial como predictor para ser un predictor de lesiones y podría ser un biomarcador fisiológico (31).

7	Deveci MF, et al.	2022	125	La falla multiorgánica, acidosis metabólica o convulsión de forma temprana representa signos de mal pronóstico, deben tener un seguimiento de cerca e informar cualquier cambio que represente una complicación para el neonato (32).