



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“AVANCES DEL USO DE LA TERAPIA  
HIPOTÉRMICA EN RECIÉN NACIDOS CON  
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

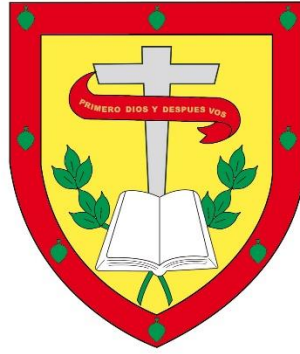
**AUTOR: DAVID ANDRÉS CREAMER AUQUILLA**

**DIRECTOR: DRA. DIANA ELIZABETH QUIZHPI PAREDES**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“AVANCES DEL USO DE LA TERAPIA HIPOTÉRMICA  
EN RECIÉN NACIDOS CON ENCEFALOPATÍA  
HIPÓXICO-ISQUÉMICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: DAVID ANDRÉS CREAMER AUQUILLA**

**DIRECTOR: DRA. DIANA ELIZABETH QUIZHPI PAREDES**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUDITORIA Y RESPONSABILIDAD



### DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

David Andrés Creamer Auquilla portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105884605. Declaro ser el autor de la obra: “Avances del uso de la terapia hipotérmica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 06 de febrero de 2024

F:   
David Andrés Creamer Auquilla  
C.I. 0105884605

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR



Universidad  
Católica  
de Cuenca

### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **Avances del uso de la terapia hipotérmica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica** " realizado por **Creamer Auquilla David Andrés** con documento de identidad **No. 0105884605**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 06 de febrero de 2024

F: .....  
**Dra. Diana Elizabeth Quizhpi Paredes**  
**DIRECTORA / TUTORA**

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

**Cuenca:** Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 **Azogues:** Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).  
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 **Cañari:** Calle Antonio Avila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 **San Pablo de la Troncal:** Cda. Universitaria  
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 **Morona:** Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

**DEDICATORIA**

*Quiero dedicar la finalización de este proyecto de tesis a mis padres, Pablo Creamer y Jhanet Auquilla y a mi hermano, Daniel Creamer, por darme todo el amor del mundo y por siempre apoyarme durante toda esta travesía universitaria, por aconsejarme en cada momento para lograr mis objetivos y por todos los sacrificios que han hecho durante todo este tiempo. Igualmente quiero dedicar a mi pareja, María José Altamirano, por confiar en mí en todo momento y por ser un apoyo incondicional en mi vida, gracias por todo tu amor, tu cariño y por estar siempre a mi lado.*

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero agradecer primeramente a Dios por darme la vida y la salud para lograr todos mis objetivos y cumplir todas las metas propuestas. Además, quiero agradecer de manera especial a la Dra. Diana Quizhpi por ayudarme desde el día uno con mi trabajo de titulación, por todo su tiempo impartido y por transmitirme los consejos oportunos que ayudaron para que este proyecto llegue a su finalización, en verdad quedo inmensamente agradecido por haberme apoyado con este trabajo durante todo este tiempo invertido.

Quiero agradecer a mis mejores amigos de toda la vida Bryam y Marco por estar siempre en cada momento, por las charlas interminables y por el apoyo que siempre me han dado, gracias por estar siempre en los buenos y malos momentos.

Para finalizar, quiero agradecer a Carlos y Mateo por haberse convertido en unos amigos increíbles en los cuales he depositado toda mi confianza y son un pilar fundamental de mi vida, gracias por hacer de la vida universitaria una experiencia que siempre tendré en mi corazón.

## RESUMEN

**Introducción:** La terapia hipotérmica es el manejo terapéutico de elección para tratar a pacientes neonatales con encefalopatía hipóxico isquémica que presenten una gravedad moderada o severa, pero durante la práctica clínica existe resultados favorables en pacientes con gravedad leve; se realiza mediante disminución de la temperatura corporal por medio de tres fases con la finalidad de obtener mayores tasas de neuroprotección.

**Objetivo general:** Detallar los avances del uso de la terapia hipotérmica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica

**Metodología:** La revisión bibliográfica de tipo narrativa se realizó mediante búsquedas de artículos científicos que están dentro del cuartil 1-4 según Scimago Journal and Country Rank los cuales fueron publicados en los últimos cinco años y obtenidos en bases de datos de PubMed, Scopus, Web of Science.

**Resultados:** La terapia hipotérmica ha logrado disminuir la mortalidad y discapacidad con mejores tasas de supervivencia y desarrollo neurológico. Además, ha demostrado que, emplear en las primeras 6 horas de vida, ayudaría a mejorar los índices de desarrollo psicomotor a corto y largo plazo. La neuromonitorización con electroencefalografía integrada por amplitud tiene la capacidad de predecir convulsiones y daño cerebral y aporta un valor pronóstico oportuno.

**Conclusiones:** La terapia hipotérmica evidencia una tasa de supervivencia y desarrollo neurológico significativa, con reducción de anomalías, mortalidad y discapacidad. Además, la ventana terapéutica debe reducirse a 3 horas, puesto que mejora la supervivencia y desarrollo psicomotor. Finalmente, la electroencefalografía integrada por amplitud logra efectividad pronostica durante su aplicación con buena disponibilidad y fácil interpretación por personal médico.

**Palabras clave:** Encefalopatía Hipóxico Isquémica, hipotermia inducida, recién nacidos.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Hypothermic therapy is the preferred therapeutic management for treating neonatal patients diagnosed with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy, but during clinical practice, favorable results are obtained in patients with mild severity. It is performed by decreasing body temperature in three phases to achieve higher rates of neuroprotection.

**Objective:** To detail the progress in the application of hypothermic therapy in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Methodology:** A narrative literature review was carried out by searching scientific articles within the quartile 1-4 according to Scimago Journal & Country Rank, published in the last five years and retrieved from PubMed, Scopus, and Web of Science databases.

**Results:** Hypothermic therapy has reduced mortality and disability with improved survival rates and neurological development. In addition, when used in the first 6 hours of life, it would help to improve short- and long-term psychomotor developmental indices. Neuromonitoring with amplitude-integrated electroencephalography can predict seizures and brain damage, providing timely prognostic value.

**Conclusions:** Hypothermic therapy evidences a significant survival and neurodevelopmental rate, with reduced abnormalities, mortality, and disability. In addition, the therapeutic window should be reduced to 3 hours since it improves survival and psychomotor development. Finally, amplitude-integrated electroencephalography achieves prognostic effectiveness during its application with good availability and simple interpretation by medical personnel.

**Keywords:** Hypoxic Ischemic Encephalopathy, induced hypothermia, newborns.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>10</b>
INTRODUCCIÓN .....	10
<b>CAPÍTULO II .....</b>	<b>11</b>
MARCO TEÓRICO.....	11
EPIDEMIOLOGÍA .....	11
FISIOPATOLOGÍA .....	12
SIGNOS Y SÍNTOMAS .....	12
DIAGNÓSTICO.....	13
TERAPIA HIPOTÉRMICA .....	15
FASES DEL TRATAMIENTO .....	16
CRITERIOS .....	16
EFECTIVIDAD .....	17
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>19</b>
OBJETIVOS .....	19
OBJETIVO GENERAL: .....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	19
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>20</b>
MÉTODOLOGÍA .....	20
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>22</b>
RESULTADOS.....	22
EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA HIPOTÉRMICA.....	23
HORA DE INICIACIÓN DE LA TERAPIA HIPOTÉRMICA .....	25
UTILIZACIÓN DE LA NEUROMONITORIZACIÓN .....	27
<b>CAPÍTULO VI.....</b>	<b>30</b>
DISCUSIÓN .....	30
<b>CAPÍTULO VII.....</b>	<b>33</b>
CONCLUSIONES .....	33
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>42</b>

## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico – isquémica es un síndrome neurológico causado por un episodio asfíctico perinatal que ha logrado aumentar la carga sanitaria a nivel mundial incrementando el aporte económico hacia los padres y el personal médico que trata a estos pacientes (1). Esta patología contribuye a elevar la mortalidad infantil, que, según la Organización Mundial de la Salud, alcanza los 2.5 millones de muertes durante el primer mes de vida (2). Además, se ha visto que la incidencia de esta patología es de 1-2 por cada 1000 nacidos vivos, de los cuales un porcentaje de aproximadamente 10-15% fallecen y 20-30% presentar alteraciones neurológicas (3).

A nivel de las Américas, se ha demostrado que la mortalidad infantil es de aproximadamente 78% y, dentro de la estadística aportada por la Organización Panamericana de la Salud en el año 2017, presentó alrededor de 8 muertes por cada 1000 nacimientos vivos durante los primeros 28 días de vida (4). En el Ecuador, la encefalopatía hipóxico – isquémica alcanza la sexta posición dentro de las causas de mortalidad neonatal que, según el Registro Nacional de Discapacidad, determinó un total de 14388 pacientes presentaron discapacidad a consecuencia de asfixia durante el nacimiento logrando un porcentaje de aproximadamente 2,88% (5).

El tratamiento de elección para la encefalopatía hipóxico – isquémica es la terapia hipotérmica, la cual ha tratado de obtener menores tasas de mortalidad y discapacidad además de mejorar el neurodesarrollo de estos pacientes (6). Por tal motivo, la evidencia científica aporta que los pacientes que han recibido terapia hipotérmica han presentado una disminución de la incidencia de parálisis cerebral a largo plazo en relación a los pacientes que no han obtenido este tipo de terapia (7).

En la actualidad, se ha visto cuestionada la aplicación de la ventana terapéutica de aproximadamente 6 horas y el método oportuno para obtener una neuromonitorización de un paciente con encefalopatía hipóxico – isquémica durante la terapia hipotérmica, puesto que ya existe ciertos cuestionamientos en relación con su uso dentro de la práctica clínica.

Por ende, basándose en los datos que se han obtenido hasta la fecha, la presente investigación tiene como propósito indagar sobre los avances del uso de la terapia hipotérmica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es un tipo de encefalopatía neonatal que se produce por una falta de oxigenación y una deficiencia en la perfusión sanguínea cerebral que conlleva a producir lesiones cerebrales (8). Este síndrome neurológico presenta una gravedad variable que dependerá del estado fetal prenatal y la severidad del evento hipóxico isquémico posnatal (9).

La EHI se lo está definiendo como una urgencia tiempo-dependiente, puesto que dependerá significativamente la pronta detección de la enfermedad como la iniciación oportuna del tratamiento. Debido a esto, se ha podido demostrar que mientras más rápido se instaure el manejo terapéutico, se obtendrá mayores datos de neuroprotección significativas (10).

### EPIDEMIOLOGÍA

La encefalopatía hipóxico isquémica produce una afección significativa entre 0.7 a 1.2 millones de niños anualmente a nivel mundial, representando el 23% de la totalidad de datos estadísticos sobre mortalidad infantil (10). Globalmente esta patología produce aproximadamente 1 millón de muertes anuales; su incidencia es significativamente mayor en países subdesarrollados en relación a los países desarrollados, presentando un total de 20 niños con EHI por cada 1000 nacidos vivos (11).

Como se conoce, la asfixia perinatal es la causa más común que ocasiona encefalopatía hipóxico isquémica, lo que demuestra que, en Ecuador, los datos obtenidos en el año 2016 detallan que esta enfermedad se posiciona en sexto lugar en ocasionar cifras elevadas de mortalidad neonatal de aproximadamente 112 casos de 3042 muertes en pacientes menores a un año (12).

Se ha demostrado que los pacientes que presentan una EHI moderada tiene una probabilidad del 10% de morir y un 30% de supervivencia con riesgo significativo de discapacidad. Además, en pacientes que han presentado esta patología de manera grave su probabilidad de fallecer alcanza cifras del 60% y la supervivencia lleva consigo una discapacidad neurológica grave (13).

## **FISIOPATOLOGÍA**

La encefalopatía hipóxico isquémica se produce por la afectación de tres cascadas: excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación exacerbada, estas al verse afectadas de una manera conjunta producen apoptosis o necrosis de neuronas (14).

Al momento que ocurre la hipoxia e isquemia se genera un defecto energético en las células que ocasionan una disminución del ATP lo cual produce un cambio del metabolismo celular, pasando de ser aeróbico a anaeróbico lo que conlleva a que se dé una acumulación excesiva de acidosis láctica. Además, esta deficiencia de ATP conduce a que se dé una falla en la bomba Na/K- ATPasa y esto da lugar a la acumulación intracelular de Na, Ca y H<sub>2</sub>O con la consiguiente despolarización neuronal y liberación del glutamato (14).

Al momento que se da la liberación del glutamato, empieza la sobreactivación de receptores postsinápticos, que los que se destaca son el N-metil-D-aspartato (NMDA) y el  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpro-pionico (AMPA) los cuales aumentan la permeabilidad de sodio y del calcio en la neurona postsináptica. Al perderse este equilibrio de iones, ocasiona que se produzca edema celular y la apoptosis neuronal (14).

Además, la inflamación es clave cuando se produce la hipoxia e isquemia, puesto que existe una activación de la microglía que viaja al territorio afectado y libera citoquinas proinflamatorias; a su vez los astrocitos cumplen un papel importante al permitir una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el paso de linfocitos T, neutrófilos y macrófagos. Finalmente, cuando se da el proceso de reoxigenación y reperusión, determina un aumento acelerado de radicales libres y estrés oxidativo ocasionando daño mitocondrial. Esta fase se da entre 6 a 48 horas posteriores a la lesión hipóxico-isquémica (15).

## **SIGNOS Y SÍNTOMAS**

Las hipoxias fetales se deben, comúnmente, a trastornos maternos de los cuales puede ocasionarse por 1) una falta de oxigenación de la sangre materna, 2) una disminución de la presión arterial materna producto de hemorragias o anestesia raquídea, 3) deficiencia del llenado placentario a causa de una mala relajación uterina, 4) desprendimiento prematuro de placenta, 5) obstrucción en el flujo sanguíneo del cordón umbilical e 6) insuficiencia placentaria (16).

Por ende, se puede determinar que la primera manifestación clínica de hipoxia se puede obtener en el periodo prenatal con la presencia de restricción del crecimiento intrauterino y un aumento de la resistencia vascular. Al momento del nacimiento se puede presentar una disminución de la frecuencia cardíaca y la reducción de variabilidad de latido cardíaco (16).

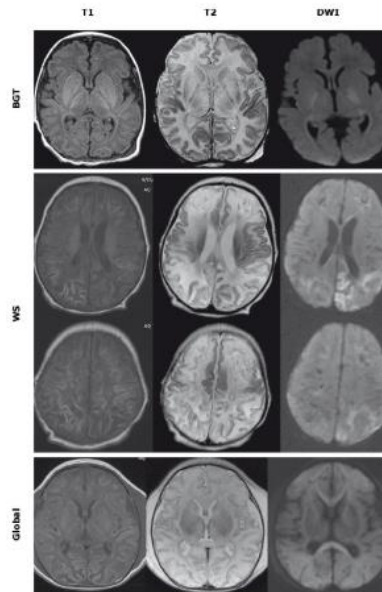
En el período neonatal requiere reanimación cardiopulmonar además de presentar manifestaciones clínicas como palidez, cianosis y convulsiones intensas ocasionadas por una depresión del tronco encefálico producto del edema cerebral (16). De igual forma, estos pacientes pueden llegar a tener movimientos espontáneos reducidos, anormalidad en los reflejos primitivos, posturas anormales, dificultades respiratorias o de alimentación, actividad convulsiva y una anormalidad en el estado de conciencia que puede tener signos de hiperalerta, irritabilidad, letargo y obnubilación (17).

### **DIAGNÓSTICO**

La EHI se puede dar al momento que se presente uno o más de estas condiciones: 1) Apgar menor a 5 a los 5 minutos y a los 10 minutos, 2) pH de la arteria umbilical fetal inferior a 7.0 o un déficit de base superior a 12 mmol/L, o la presencia de ambos 3) Lesión cerebral aguda observada en la resonancia magnética compatible con hipoxia isquémica y 4) Presencia de fallo multiorgánico en relación con la EHI (17).

Se debe emplear la neuroimagen con la finalidad de obtener datos acerca de los patrones sugestivos de un daño cerebral producido por hipoxia isquémica que son: a) lesión de los núcleos grises profundos (en especial daño al tálamo anterolateral) y b) Lesión parasagital de la corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical, la cual se presenta comúnmente en una hipoxia de duración prolongada o crónica (17).

Ilustración 1: Lesiones vistas en resonancia magnética en neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica. “DWI: imágenes ponderadas en difusión; BGT: lesión con predominio de ganglios basales/talámico; WS: cuenca con necrosis laminar cortical y lesión subcortical de la sustancia blanca; Global: patrón global con lesión cerebral total”



Fuente: Yvonne W. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. Wolters kluwer medknow Publ. 2023;1–33 (17)

Es por esto que los estudios de imagen ayudan en la determinación de la naturaleza, la gravedad y el patrón de la lesión cerebral. Se ha determinado que el estudio de imagen más recomendado es la resonancia magnética que, a más de determinar lo antes mencionados, ayuda a predecir el resultado neurológico que presente el recién nacido. De igual manera, la electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) ayuda a obtener datos sobre los neonatos que presentan un mayor riesgo de secuelas a consecuencia de la lesión encefálica (18). Pero se debe conocer que hasta la actualidad no existe un estudio “gold standard” ni algún biomarcador oportuno para determinar un diagnóstico de encefalopatía hipóxica isquémica (19).

Dentro del diagnóstico, es necesario la clasificación por medio del sistema de Sarnat para poder determinar la gravedad de la encefalopatía hipóxica isquémica (19). Esta se clasifica acorde a la presentación clínica del paciente en:

Tabla 1: Criterios de Estadificación Clínica acorde al sistema de Sarnat para encefalopatía hipóxico isquémica

<b>Criterios de Estadificación Clínica</b>		
<b>EHI Leve</b>	<b>EHI Moderada</b>	<b>EHI Severa</b>
Presencia de tono muscular aumentado.	Presenta una disminución de su tono muscular o se encuentra letárgico.	El recién nacido presenta estupor o coma.
El recién nacido presenta mala alimentación, irritabilidad, llanto excesivo o somnolencia.	Existe una disminución de los reflejos primitivos, en especial moro y succión.	El bebé necesita asistencia respiratoria. Cursa con hipotonía
Posterior a 3-4 días de vida, la parte del sistema nervioso se encuentra íntegro.	Presencia de períodos de apnea. Se da convulsiones en las primeras 48 horas.	Ausencia de reflejos primitivos. Alteraciones en los movimientos oculares.
Se sugiere que hay una mínima probabilidad de que estos pacientes tengan un compromiso del neurodesarrollo.	Si existe una recuperación completa en al menos dos semanas, tiene mejores resultados a largo plazo.	Las convulsiones tienen una instauración rápida y generalmente son resistentes a los tratamientos.

Fuente: Queensland Clinical Guidelines. Hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). Queensland Health; 2021. 1–39 p (19).

### **TERAPIA HIPOTÉRMICA**

Cuando se habla de tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica, se debe pensar en la utilización de la intervención neuroprotectora estándar que es la terapia hipotérmica (20). Este manejo terapéutico ha demostrado una eficacia significativa, ya que ha logrado reducir la mortalidad o la discapacidad grave del neurodesarrollo en pacientes supervivientes (21).

Generalmente esta terapia es utilizada en neonatos que presentan una EHI moderada o severa, sin embargo, dentro de la práctica clínica se establece dar esta terapia en pacientes con EHI leve puesto a que todavía existe dificultad para una evaluación precoz de la gravedad del neonato (22).

Este manejo terapéutico, según los protocolos actuales sugieren que debe iniciarse antes de las 6 horas de vida y se debe mantener este enfriamiento durante 72 horas para alcanzar

niveles terapéuticos adecuados (23). Esta terapia puede acompañarse de la utilización de la electroencefalografía de amplitud con la finalidad de evaluar la actividad cerebral del paciente (24).

### FASES DEL TRATAMIENTO

La terapia hipotérmica consta de 3 etapas:

- Primera Etapa: se la conoce como la etapa del enfriamiento pasivo, donde el bebé se coloca a una temperatura de 34 °C, la cual debe ser mantenida en un rango de entre 33-34 °C (25).
- Segunda Etapa: es el enfriamiento activo, en donde debe mantenerse la temperatura adecuada sin variabilidades. Aquí se puede escoger el manejo de una manera manual con la utilización de bolsas de hielo y su control se da por medio de temperatura rectal debido a que es más fiable durante este procedimiento (26).
- Tercera Etapa: aquí se da el cese de la terapia hipotérmica posterior a las 72 horas, donde se debe evaluar si existió algún tipo de complicación post terapia (26).

### CRITERIOS

Según la “British Association of Perinatal Medicine” establece que la terapia hipotérmica debe iniciarse en pacientes que cumplan los siguientes criterios (27):

Tabla 2: Criterios “British Association of Perinatal Medicine” para emplear la terapia de hipotermia en neonatos

<b>Criterios A</b>	<b>Criterios B</b>	<b>Criterios C</b>
Neonatos mayores a 36 semanas de gestación ingresados a UCIN a razón de:	Encefalopatía moderada a grave que tenga alteración del estado de conciencia	Evaluación de aEEG de al menos 30 minutos que determine anormalidades o convulsiones.
Apgar menor a 5 a los 10 minutos	La presencia de al menos uno de los siguientes:	Debe evidenciar lo siguiente:
Necesidad continua de reanimación	Hipotonía	- Fondo normal con cierta actividad convulsiva
Acidosis definida por un pH menor a 7 o un déficit	Reflejos anormales Oculomotoras o pupilares	
	Succión débil o ausente	
	Convulsiones	

---

de base mayor a 16 mmol/L a los 60 min.	Todo paciente con criterio A debe ser valorado para ver si no existe datos del criterio B.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad moderadamente anormal</li> <li>- Actividad suprimida Actividad convulsiva continua</li> <li>- Todo paciente con criterio A y B debe ser evaluado con aEEG.</li> </ul>
---	--	--

---

Fuente: British Association of Perinatal Medicine Working group. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. Br Assoc Perinat Med Work Gr. 2020;(November):1–28 (27)

### **EFFECTIVIDAD**

La seguridad de la terapia hipotérmica es estadísticamente significativa, ya que se ha demostrado que esta reduce la mortalidad y los deterioros cognitivos a los 18 meses de edad y logra mejorar los resultados neurológicos en los pacientes que fueron sometidos durante las primeras seis horas de vida. Con esta terapia se ha comprobado que existe una reducción en la mortalidad de la encefalopatía hipóxica isquémica en alrededor del 25% y la reducción del 16% en las discapacidades que llegan a presentar los neonatos (27).

Un estudio realizado por Abate B, Bimerew, Gebremichael M, et.al (28) por medio de una revisión sistemática y un meta-análisis donde se planteó como objetivo estimar el riesgo relativo de mortalidad entre los recién nacidos con EHI a nivel global. Este estudio analizó 28 ensayos controlados aleatorios con una muestra de 3.592 (de los cuales 1.832 habían recibido terapia hipotérmica); este estudio llegó a la conclusión de que la terapia hipotérmica reduce el riesgo de muertes en neonatos con encefalopatía hipóxica-isquémica moderada y grave.

Mediante un estudio que busca determinar el desarrollo neurológico posterior a 2 años de haber presentado EHI y tratados con terapia hipotérmica, donde se incluyó a un total de 471 niños. Dentro de estos se encontraban 152 niños sanos, 185 niños que presentaron asfixia perinatal sin EHI y 134 niños con EHI; este estudio llegó a la conclusión de que, a los 2 años de seguimiento, las puntuaciones cognitivas de los niños con EHI tratados

con terapia hipotérmica no son significativamente diferentes en comparación al grupo control (29).

La inducción de la técnica hipotérmica, ya sea sistémica o selectiva, es controversial puesto que dependerá del nivel socioeconómico del país, por lo que, en países de ingresos medio-bajos y bajos han utilizado técnicas alternativas para la inducción hipotérmica a base de bolsas de hielo, mantas de refrigeración, envases de agua frías, entre otros (30).

Por lo antes mencionado, se realizó un estudio en Brasil que tuvo como objetivo evaluar la utilización de la terapia hipotérmica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica moderada y severa con la utilización de bolsas de hielo, donde se incluyó a 71 neonatos los cuales demostraron que es un método seguro y eficaz para lograr un adecuado manejo terapéutico en la unidad de cuidados intensivos neonatales con una rigurosa monitorización (30)

## CAPÍTULO III

### OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL:

Detallar los avances del uso de la terapia de hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer la efectividad de la terapia hipotérmica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica.
2. Especificar el tiempo oportuno para iniciar la terapia hipotérmica en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica.
3. Describir la técnica de neuromonitorización utilizada durante la terapia hipotérmica.

## CAPÍTULO IV

### MÉTODOLOGÍA

#### Tipo de Investigación

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa.

#### Estrategia de Búsqueda

La obtención de los artículos científicos para llevar a cabo la investigación fue adquirida en las bases de datos de Scopus, Web of Science, y PubMed a partir del año 2019 hasta el año 2023. Dentro de esta búsqueda se utilizaron palabras clave como Encefalopatía Hipóxico Isquémica, hipotermia inducida, recién nacidos. En virtud de la variedad de evidencia científica relacionada al manejo de pacientes con encefalopatía hipóxico isquémico, en la revisión se abordó la terapia hipotérmica como único plan terapéutico y los avances que hasta la fecha han podido existir.

#### Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos de alta calidad, que estén dentro del cuartil Q1 – Q4.
- Estudios que estén dentro del idioma inglés y español.
- Artículos originales, meta-análisis, revisiones sistemáticas y bibliográficas, estudios de casos y controles, ensayos controlados aleatorizados.
- Los artículos investigados fueron de los últimos 5 años, a partir del 2019 al 2023.
- Artículos que implementaron la terapia hipotérmica como único manejo terapéutico en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica.

Los criterios de exclusión fueron:

- Páginas médicas de internet
- Estudios que hayan demostrado eficacia en animales.
- Artículos que no detallaban ninguna información acorde al tema de investigación.
- Artículos que demostraron combinación terapéutica con fármacos para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica

### **Estrategia de Búsqueda**

Dentro de la obtención de la información, se utilizó palabras clave o descriptores tanto en inglés (hypothermia, induced; infant, newborn; hypoxia, brain) y en español (terapia hipotérmica, recién nacido, encefalopatía hipóxico isquémica). Además, se incluyó operadores booleanos (AND) con la finalidad de que la búsqueda sea exacta y aborde el tema investigado.

### **Selección de Estudios**

Para la adquisición de los artículos utilizados en la investigación se aplicó los criterios de inclusión y exclusión mencionados con anterioridad; a su vez, se verificó el año de publicación para que cumplan con el rango establecido y se detalló la calidad científica de los artículos por medio del Scimago Journal and Country Rank (SJCR), los cuales deben estar entre el cuartil Q1 – Q4 como se evidencia en el anexo N°1 y el idioma de los mismos con el propósito de ejecutar los objetivos planteados en la investigación.

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS

Durante el proceso de investigación se llegó a obtener 136 artículos en referencia al manejo terapéutico con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica; a partir de estos, se realizó un filtrado de 4 artículos debido a que estos obtenían resultados basados en pruebas realizadas en animales. De los 132 artículos obtenidos, se aplicó los criterios de exclusión detallados anteriormente obteniendo un resultado de 24 artículos para un análisis detallado de la información; de estos artículos, 8 fueron excluidos debido a que la información no se encontraba disponible y un artículo se encontraba duplicado obteniendo un total de 15 artículos que cumplieran con los objetivos establecidos, en su mayoría obtenidos de PubMed.

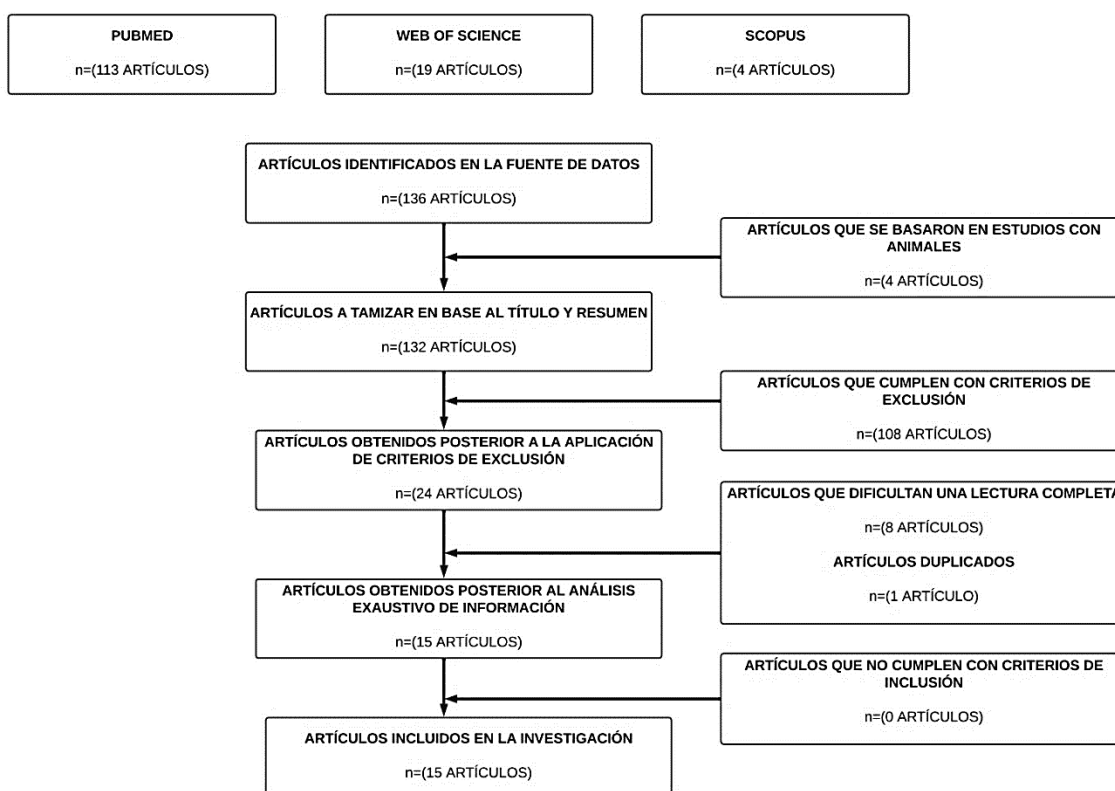


Ilustración 2: Flujograma de la obtención de los artículos para la realización de la investigación.

Fuente: Elaborado por el autor

## EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA HIPOTÉRMICA

Tabla N° 3 : Efectividad de la Terapia Hipotérmica

Autores	Título del Artículo	Muestra	Tipo de Investigación	Resultados
<b>Sibrecht, Borys, Campone, Bellini, et. al.</b> (31)	Cooling strategies during neonatal transport for hypoxic-ischaemic encephalopathy	Se incluyó 14 estudios con un total de 1098 recién nacidos	Revisión Sistemática	Se determinó que, en cinco estudios (418 recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica (EHI)), existió una reducción significativa de la mortalidad intrahospitalaria con la utilización de terapia hipotérmica (TH) durante el transporte. Los 9 estudios restantes comparaban la forma para inducir terapia hipotérmica.
<b>Diggikar, Krishnegowda</b> (32)	Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low and Middle – Income Countries: A Literature Review	Se analizaron 21 estudios.	Revisión Bibliográfica	Se determinó que, en los ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados, al emplear TH, independientemente de la técnica utilizada, reduce la mortalidad y la discapacidad de manera significativa en pacientes con EHI moderada y grave.
<b>Catherine, Ballambattu, Adhsivam, Bharadwaj, et.al.</b> (33)	Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy—A	La muestra fue de 162 neonatos	Estudio controlado y randomizado	Se determinó que los 78 (38%) lactantes sometidos a TH sobrevivieron frente al 30% que recibieron normoterapia. Además, a los 18 meses de edad existió una supervivencia del 65% de los pacientes con TH.

	Randomized Trial	Controlled			
<b>Yang, Zhao, Cui.</b>  (34)	Treatment and new progress of neonatal hypoxic – ischemic brain damage	-	Artículo Revisión	de	La revisión determinó que la TH en recién nacidos con EHI tienen un beneficio significativo para la supervivencia y el neurodesarrollo superando a los efectos adversos a corto plazo.
<b>Goswami, Guillot, Tam</b>  (35)	Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia	-	Artículo Revisión	de	Se determinó que al emplear TH se redujo significativamente la muerte y discapacidad en pacientes con EHI y la carga global de convulsiones; a los 18 meses de edad se evidenció un aumento de la supervivencia.
<b>Aker, Støen, Eikenes, Martínez-Biarge, Nakken, et. al.</b>  (36)	Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomised controlled trial	La muestra fue de 85 recién nacidos	Ensayo controlado aleatorizado		Se incluyeron un total de 50 recién nacidos, de los cuales los 25 pacientes que recibieron TH redujeron significativamente la lesión cerebral y se lo considera como una terapia factible y neuroprotectora en relación a los 25 pacientes que recibieron atención estándar. Se excluyó a 33 recién nacidos porque no presentaban los criterios de elegibilidad (tenían anomalías congénitas, muerte anticipada, negación del consentimiento, entre otros).

**Fuente: Elaborado por el Autor**

## HORA DE INICIACIÓN DE LA TERAPIA HIPOTÉRMICA

Tabla N° 4: Hora de Inicio de la Terapia Hipotérmica

Autores	Título del Artículo	Muestra	Tipo de Investigación	Resultados
<b>Yang, Zhao, Cui</b> (34)	Treatment and new progress of neonatal hypoxic-ischemic brain damage	-	Artículo de Revisión	Se determinó que un inicio precoz de la TH en recién nacidos con EHI mejora la tasa de supervivencia, determinando que se debe realizar antes de las 6 horas de vida, puesto que, si estas se exceden, el efecto neuroprotector puede reducirse o desaparecer.
<b>Garcia-Alix, Arnaez, Herranz-Rubia, Alarcón, et.al.</b> (37)	Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain	-	Artículo de Revisión	Se ha determinado que la TH presenta un efecto positivo al iniciar antes de las 6 horas de vida y se ha sugerido iniciar antes de las primeras 3 horas de vida se obtiene mejores resultados.
<b>Sabir, Bonifacio, Gunn, Thoresen, et. al.</b> (38)	Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy	-	Artículo de Revisión	La evidencia clínica ha demostrado que la aplicación de la TH antes de las primeras 3 horas de vida presenta mejores índices de desarrollo psicomotor a los 18 meses de edad en relación a los que recibieron posterior a las 3-6 horas de vida.

<b>Wassink, Davidson, Dhillon, Zhou, et al.</b>	Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy	-	Revisión bibliográfica	Al momento de emplear la TH en lactantes con EHI antes de las primeras 3 horas presentan mejores índices de desarrollo psicomotor. Si la TH se inicia posterior a las 6 horas, el porcentaje de supervivencia se ve afectado con tendencia a obtener resultados desfavorables.
(39)				
<b>Parga-Belinkie, Foglia, Flibotte.</b>	Caveats of Cooling: Available Evidence and Ongoing Investigations of Therapeutic Hypothermia	-	Artículo de Revisión	Se ha determinado que la realización de una TH tardía (entre 6 y 24 horas de vida) presenta una elevada mortalidad y una discapacidad significativa, sugiriendo que la TH debe ser realizada antes de las primeras 6 horas tras el diagnóstico.
(40)				

**Fuente: Elaborado por el autor**

## UTILIZACIÓN DE LA NEUROMONITORIZACIÓN

Tabla N° 5: Utilización de la Neuromonitorización

Autores	Título del Artículo	Muestra	Tipo de Investigación	Resultados
<b>Goswami, Guillot, Tam</b>  (35)	Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia	-	Artículo de Revisión	La electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) presenta una precisión pronóstica dependiente del tiempo que ayuda a determinar el desarrollo neurológico con una sensibilidad del 95% durante las primeras 6 horas, posterior a ello, esta empieza a reducir.
<b>Parga-Belinkie, Foglia, Flibotte.</b>  (40)	Caveats of Cooling: Available Evidence and Ongoing Investigations of Therapeutic Hypothermia	-	Artículo de Revisión	La neuromonitorización empleada durante la realización de la TH es la aEEG debido a que posee una sensibilidad significativa del 96% para poder determinar las convulsiones durante la aplicación de la TH frente a la electroencefalografía convencional (EEG).
<b>Wassink, Harrison, Dhillon, Bennet, et. al.</b>  (41)	Prognostic Neurobiomarkers in Neonatal Encephalopathy	-	Revisión Bibliográfica	Se ha determinado que la utilización de la aEEG es necesaria para la monitorización del paciente neonato con EHI, debido a que presenta una alta especificidad y sensibilidad de 90%, lo cual ayuda a determinar un pronóstico a corto plazo durante la TH. Además, este método tiene un valor predictivo positivo durante las primeras 3 horas de nacimiento.

<p><b>Chalak, Hellstrom-Westas, Bonifacio, Tsuchida, et. al.</b></p>	<p>Bedside and laboratory neuromonitoring in neonatal encephalopathy</p>	-	<p>Revisión Bibliográfica</p>	<p>La aEEG dentro de la práctica clínica es el método de elección para obtener un pronóstico adecuado durante la TH debido a su alta sensibilidad y especificidad durante las primeras 6 horas, debido a que, posterior a ello, debe un valor predictivo inferior.</p>
(42)				
<p><b>Walas, Wilińska-Bekiesińska-Figatowska, Halaba, et. al.</b></p>	<p>Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia</p>	-	<p>Revisión Bibliográfica</p>	<p>Se ha determinado que la aEEG ha sido utilizada en la actualidad para establecer un pronóstico a largo plazo en pacientes que reciben TH debido a que en las primeras 72 horas llega a tener un valor predictivo, por lo que, si se evidencia alteración en la lectura durante las primeras 48 horas o más, determina un resultado desfavorable en el desarrollo neurológico.</p>
(43)				
<p><b>Han, Fu, Chen, Liang, et. al.</b></p>	<p>Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis</p>	<p>Se incluyó 18 estudios con un total de 940 neonatos a término</p>	<p>Meta-análisis</p>	<p>Se pudo determinar, por medio del análisis de 12 estudios en los cuales se utilizó la aEEG durante la TH, que esta ayuda a predecir un pronóstico neurológico a largo plazo en pacientes con EHI en relación a los 6 estudios restantes que utilizaron una EEG multicanal.</p>
(44)				

---

<b>Cannavó, Perrone, Gitto.</b>  (45)	Brain-Oriented Strategies for Neuroprotection of Asphyxiated Newborns in the First Hours of Life	-	Artículo Revisión	de	Se ha demostrado que la utilización de la aEEG es un método que se puede utilizar al momento de la TH para lograr predecir convulsiones y la progresión y el daño cerebral, por lo que se considera este método como esencial durante la aplicación terapéutica.
---	---	---	----------------------	----	--

---

**Fuente: Elaborado por el autor**

---

## CAPÍTULO VI

### DISCUSIÓN

Según Sibrecht et. al (31) en el año 2022 donde se recabó información de 14 estudios con un total de 1098 recién nacidos que presentaban EHI, demostró que, la información obtenida en 5 estudios, el tratamiento con terapia hipotérmica reduce de manera significativa la mortalidad intrahospitalaria durante el transporte con la utilización de dispositivos servo-controlados que fue estudiada en las revisiones restantes.

De la misma manera, Diggikar et. al (32) en el 2022, demuestra que, por medio de los análisis de ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados, existe una disminución de la mortalidad y discapacidad en los pacientes que presentan una EHI moderada y grave según la clasificación de Sarnat. Catherine et. al (33) menciona que existe una efectividad significativa basada en los pacientes que recibieron terapia hipotérmica los cuales demostraron una supervivencia notable, disminución de anomalías neurológicas y con una mortalidad con tendencia a la baja.

La efectividad de la terapia hipotérmica en pacientes con EHI se ha visto evidenciado con un resultado positivo para la supervivencia y el neurodesarrollo como lo menciona el estudio realizado por Yang et. al (34) quien detalla una reducción significativa de parálisis cerebral y puntuaciones óptimas de función motora. Además, esta terapia aporta efectos beneficiosos como mencionan los estudios realizados por Goswami et. al (35), Aker et. al (36) en el 2020 y 2019 respectivamente, reducen las convulsiones, las lesiones cerebrales y aporta un efecto neuroprotector en estos pacientes.

En la actualidad, para el tratamiento de la EHI, existe requerimientos específicos para indicar inducir la terapia hipotérmica como la presencia de datos sobre un pH menor a 7.0, un Apgar Score menor a 6 a los 10 min, una edad gestacional igual o mayor a 35, entre otras (19,25,26). En relación a esto, Yang et. al (34) concuerda en su estudio realizado en el año 2020, determinando que, al iniciar de forma precoz la terapia hipotérmica, existe mayor tasa de supervivencia en pacientes recién nacidos con EHI y que su aplicación posterior a esta ventana terapéutica produce una reducción neuroprotectora del manejo terapéutico.

Esta ventana terapéutica se ha visto cuestionada, puesto que, según datos obtenidos por García-Alix et. al (37) en su revisión realizada en el año 2022, determina que inducir la terapia hipotérmica a una edad mayor a las primeras 6 horas produce un fallo cerebral

energético secundario el cual comienza entre las primeras 5,5 – 8 horas tras la lesión. Es por ello que, se ha determinado que el manejo terapéutico con terapia hipotérmica debe iniciar en las primeras 3 horas de vida.

Por lo antes mencionado, el estudio realizado por Sabir et. al (38) en su revisión realizada en el año 2021 y Wassink et. al (39) en su revisión bibliográfica realizada en el 2019, detalla que al iniciar la terapia hipotérmica antes de las primeras 3 horas de vida mejora los resultados del índice de desarrollo psicomotor a largo plazo, especialmente durante los primeros 18 meses de edad en relación a los pacientes que recibieron entre las primeras 3-6 horas de vida.

Por lo tanto, se ha recomendado obtener un diagnóstico oportuno de los pacientes con EHI con la finalidad de que la inducción a la terapia hipotérmica sea de forma precoz, antes de las primeras 6 horas de vida como lo determina el estudio de Parga-Belinkie et. al (40) y así evitar un aumento significativo de la mortalidad y discapacidad en los pacientes que son manejados terapéuticamente con este tratamiento posterior a la ventana terapéutica establecida.

En cuanto a la neuromonitorización, diversas guías clínicas han establecido la utilización de la electroencefalografía convencional (EEG) como el método gold estándar para controlar a los pacientes con EHI (19,26) como lo menciona el estudio realizado por Parga-Belinkie et. al (40), sin embargo, los datos obtenidos durante este estudio concluyeron que la técnica que mayor información aporta sobre anomalías cerebrales, entre ellas las convulsiones, es la electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG). Esta técnica obtiene una precisión pronóstica dependiente del tiempo, tal como lo menciona Goswami et. al. (35), demostrando en su estudio que la capacidad de predicción pronóstica en las primeras 6 horas de vida ayuda a determinar discapacidades graves en los pacientes que sobreviven a la terapia hipotérmica.

Según los datos obtenidos por Wassink et. al (41) en el año 2022 y Chalak et. al (42) en su estudio realizado en el año 2021 determinan que la aEEG se ha convertido en el método de elección para pronosticar resultados, tanto favorables como desfavorables, en pacientes con EHI debido a que presenta una sensibilidad y especificidad del 90% al momento de emplear la terapia hipotérmica. Wallas et. al (43) coincide que la electroencefalografía integrada por amplitud es un método que ayuda a pronosticar eventos cerebrales a corto y largo plazo en los pacientes que son inducidos a hipotermia.

Por lo antes mencionado, un meta-análisis realizado por Han et. al (44) en el año 2019, donde se incluyó 18 estudios con un total de 940 neonatos con EHI detalló que, 67% de los pacientes que fueron controlados con aEEG lograron obtener una predicción oportuna del resultado neurológico a largo plazo en relación al 33% de los pacientes que fueron controlados con una EEG convencional. Al igual que, Cannavó et. al (45) en una revisión, detalla que la mejor herramienta para el control neurológico de los pacientes que recibieron terapia hipotérmica es la aEEG por su disponibilidad a cualquier momento del día, su fácil interpretación por el personal médico en relación a la EEG convencional que presenta una mayor complejidad e interpretación por personal médico especializado por lo que recomienda el uso de aEEG durante la TH hasta que se disponga de expertos que manejen adecuadamente una EEG convencional.

## CAPÍTULO VII

### CONCLUSIONES

- La efectividad de la terapia hipotérmica que, anteriormente se encontraba cuestionada por su riesgo de eventos secundarios durante su aplicación, hoy en día ha demostrado reducir significativamente la mortalidad y las secuelas que produce la enfermedad en pacientes con EHI moderada y severa. Además, es un método terapéutico que ayuda a disminuir la aparición de lesiones cerebrales, convulsiones y mejora los índices de desarrollo neurológico a corto y largo plazo.
- La ventana terapéutica que la mayoría de guías clínicas utilizan para inducir la terapia hipotérmica es las primeras 6 horas de vida, sin embargo, se ha visto mejores resultados cuando se inicia en las primeras 3 horas de vida aumentando la supervivencia de los pacientes con EHI, disminuyendo el daño neurológico logrando un buen desarrollo psicomotor a largo plazo.
- En cuanto a la neuromonitorización, la técnica que se podría utilizar para un control cerebral durante la terapia hipotérmica es la electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) debido a que posee una alta sensibilidad y tiene la capacidad de una predicción oportuna que dependerá del tiempo, por lo que se debe emplear al momento de inducir la hipotermia. Además, es una herramienta que está a disposición en cualquier momento y posee una fácil interpretación por el personal que se encuentra en el área, sin embargo, no reemplaza la EEG convencional como método de elección en pacientes con diagnóstico de EHI en el seguimiento posterior.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez-Dieppa F, Cardetti M, Rodríguez S, García-Alix A, Sola A. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Units Reporting to the Ibero-American Society of Neonatology Network: Prevalence and Mortality. *MEDICC Rev* [Internet]. 2021;23(1):30–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33780420/>
2. Dejongh F. Poner fin a las muertes neonatales y fetales prevenibles para 2030 [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/spanish-version-every-newborn-targets-and-milestones-to-2025.pdf?sfvrsn=6125b499\\_1](https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/spanish-version-every-newborn-targets-and-milestones-to-2025.pdf?sfvrsn=6125b499_1)
3. Wang Q, Hongyan L, Lu L, Ren P, Li Lianxiang. Neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;32(21):3685–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681183/>
4. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2019: Tendencias de la salud en las américas. [Internet]. OPS. Washington D.C; 2019. 18–28 p. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51543>
5. Encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido [Internet]. Ministerio de Salud Pública. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. 1–9 p. Available from: [www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)
6. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. *Handb Clin Neurol*; 2019. p. 217–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324312/>
7. Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *PRILOZI* [Internet]. 2022;43(1):77–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451288/>
8. Ellison V, Brecht M, Hewson M, Headley B, Johnson N, Stewart N, et al. South Australian Perinatal Practice Guidelines – Hypoxic Ischaemic Encephalopathy including Neonatal Hypothermic Neuroprotection [Internet]. South Australia: Government of South Australia; 2020. Available from: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/3beb3b0042abf6c09e57bfad10>

- 0c470d/Hypoxic+Ischaemic+Encephalopathy\_PPG\_v2\_0.pdf?MOD=AJPERES &CACHEID=ROOTWORKSPACE-3beb3b0042abf6c09e57bfad100c470d- ngtY00Z
9. Medina-Alva M del P, Alvarado-Merino R, Velásquez-Acosta P. Hipotermia terapéutica para tratamiento de encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido asfixiado: Características clínicas, radiológicas y electrográficas de los neonatos atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal. *ACTA MEDICA Peru* [Internet]. 2022;39(4):369–75. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172022000400369&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172022000400369&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
  10. Fasce J, Novoa JM, Toso P, García-Alix A. Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Andes Pediatr.* 2021;92(6):831–7.
  11. Nakwa FL, Sepeng L, van Kwawegen A, Thomas R, Seake K, Mogajane T, et al. Characteristics and outcomes of neonates with intrapartum asphyxia managed with therapeutic hypothermia in a public tertiary hospital in South Africa. *BMC Pediatr* [Internet]. 2023;23(1):51. Available from: <https://www-scopus-com.vpn.ucacue.edu.ec/record/display.uri?eid=2-s2.0-85147096539&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=hypoxic+ischemic+encephalopathy&nlo=&nlr=&nls=&sid=4f10231b8907bc5f45b225416dbf2f96&sot=b&sdt=cl&cluster=scopusbyr%252C%25222023%2522>
  12. Martínez-Hernández A, Barrón-San Pedro R, Garza-Morales S, De la Cruz-Real A, Rendón-Macías M, Hidalgo-Vázquez M, et al. Therapeutic hypothermia in newborns with ischemic hypoxic encephalopathy. *Rev Mex Pediatr.* 2020;87(5):176–82.
  13. Packer CH, Hersh AR, Sargent JA, Caughey AB. Therapeutic hypothermia in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2022;35(5):890–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156180/>
  14. Pedroza-García K, Calderón-Vallejo D, Quintanar JL. Neonatal Hypoxic–

- Ischemic Encephalopathy: Perspectives of Neuroprotective and Neuroregenerative Treatments. *Neuropediatrics* [Internet]. 2022;53(06):402–17. Available from: <https://www-scopus-com.vpn.ucacue.edu.ec/record/display.uri?eid=2-s2.0-85137411958&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=Hypoxia-Ischemia+Brain+and+melatonin&nlo=&nlr=&nls=&sid=fd7f2af03069188d82aa1b7207c63eaa&sot=b&sdt=cl&cluster=scopusbyr%252C%25222023>
15. Frajewicki A, Laštůvka Z, Borbélyová V, Khan S, Jandová K, Janišová K, et al. Perinatal Hypoxic-Ischemic Damage: Review of the Current Treatment Possibilities. *Physiol Res* [Internet]. 2021;69(Supplement 3):S379–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464921/>
  16. Kliegman RM, ST-Geme-III JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson KM. *Tratado de Pediatría*. 21 Edición. España: Elsevier; 2020. 918–923 p.
  17. Yvonne W. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. *Wolters kluwer medknow Publ* [Internet]. 2023;1–33. Available from: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy?search=Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy&source=search\\_result&selectedTitle=1~47&usage\\_type=defau](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy?search=Clinical+features,+diagnosis,+and+treatment+of+neonatal+encephalopathy&source=search_result&selectedTitle=1~47&usage_type=defau)
  18. Bersani I, Piersigilli F, Gazzolo D, Campi F, Savarese I, Dotta A, et al. Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021;180(5):1335–45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-020-03882-3>
  19. Queensland Clinical Guidelines. Hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE) [Internet]. Queensland Health; 2021. 1–39 p. Available from: [www.health.qld.gov.au/qcg](http://www.health.qld.gov.au/qcg)
  20. Lee-Kelland R, Jary S, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2020;105(1):F8–13. Available from: <https://fn.bmj.com/content/105/1/8>
  21. Adams M, Brotschi B, Birkenmaier A, Schwendener K, Rathke V, Kleber M, et

- al. Process variations between Swiss units treating neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and their effect on short-term outcome. *J Perinatol* [Internet]. 2021;41(12):2804–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41372-021-01156-w>
22. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol* [Internet]. 2020;40(2):275–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723237/>
23. Bhandary P, Daniel JM, Skinner SC, Bacon MK, Hanna M, Bauer JA, et al. Case series of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy during extracorporeal life support. *Perfusion* [Internet]. 2020;35(7):700–6. Available from: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000509073900001>
24. Weng B, Yan C, Chen Y, Gong X, Cai C. Efficiency Evaluation of Neuroprotection for Therapeutic Hypothermia to Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Front Neurosci* [Internet]. 2021;15. Available from: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000705927400001>
25. NSW Agency for Clinical Innovation. Hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns – recognition, monitoring and early management [Internet]. Sydney: Agency for Clinical Innovation; 2023. 1–20 p. Available from: [https://aci.health.nsw.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/885257/ACI-Hypoxic-ischaemic-encephalopathy-in-newborns-recognition-monitoring-and-early-management.pdf](https://aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0008/885257/ACI-Hypoxic-ischaemic-encephalopathy-in-newborns-recognition-monitoring-and-early-management.pdf)
26. NETS. Hypoxic Ischaemic Encephalopathy in the Newborn - Practice Guideline [Internet]. Sydney: Part of the Sydney Childrens Hospitals Network; 2022. 1–8 p. Available from: [https://www.schn.health.nsw.gov.au/\\_policies/pdf/2014-5005.pdf](https://www.schn.health.nsw.gov.au/_policies/pdf/2014-5005.pdf)
27. British Association of Perinatal Medicine Working group. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *Br Assoc Perinat Med Work Gr* [Internet]. 2020;1–28. Available from: [https://hubble-live-assets.s3.amazonaws.com/bapm/attachment/file/399/TH\\_document\\_for\\_publication.pdf](https://hubble-live-assets.s3.amazonaws.com/bapm/attachment/file/399/TH_document_for_publication.pdf) <https://www.bapm.org/resources/237-draft-therapeutic-hypothermia->

- for-neonatal-encephalopathy?delivery=ZGVsNjk4NDI=
28. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha Kassie A, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Schmölzer GM, editor. PLoS One [Internet]. 2021;16(2):e0247229. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247229>
  29. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. JAMA Pediatr [Internet]. 2020;174(1):48. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2754822>
  30. Kinoshita AN, Magalhães M, Rodrigues DP, Variane GFT, Pietrobon RFR, Gallaci CB, et al. Effectiveness of reaching and maintaining therapeutic hypothermia target temperature using low-cost devices in newborns with hypoxic–ischemic encephalopathy. Anat Rec [Internet]. 2021;304(6):1217–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729705/>
  31. Sibrecht G, Borys F, Campone C, Bellini C, Davis P, Bruschetini M. Cooling strategies during neonatal transport for hypoxic-ischaemic encephalopathy. Acta Paediatr Int J Paediatr [Internet]. 2023;112(4):587–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36527301/>
  32. Diggikar S, Krishnegowda R. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low-and Middle-Income Countries: A Literature Review. J Trop Pediatr [Internet]. 2022;68(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35191983/>
  33. Catherine RC, Ballambattu VB, Adhisivam B, Bharadwaj SK, Palanivel C. Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy - A Randomized Controlled Trial. J Trop Pediatr [Internet]. 2021;67(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080012/>
  34. Yang L, Zhao H, Cui H. Treatment and new progress of neonatal hypoxic-ischemic

- brain damage. *Histol Histopathol* [Internet]. 2020;35(9):929–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167570/>
35. Goswami I, Guillot M, Tam EWY. Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Semin Neurol* [Internet]. 2020;40(3):322–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079030/>
  36. Aker K, Støen R, Eikenes L, Martinez-Biarge M, Nakken I, Håberg AK, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2020;105(4):405–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662328/>
  37. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *Neurol (English Ed)* [Internet]. 2022;38(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35260363/>
  38. Sabir H, Bonifacio SL, Gunn AJ, Thoresen M, Chalak LF. Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021;26(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144931/>
  39. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019;19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637551/>
  40. Parga-Belinkie J, Foglia EE, Flibotte J. Caveats of cooling: Available evidence and ongoing investigations of therapeutic hypothermia. *Neoreviews* [Internet]. 2019;20(9):e513–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477599/>
  41. Wassink G, Harrison S, Dhillon S, Bennet L, Gunn AJ. Prognostic Neurobiomarkers in Neonatal Encephalopathy. *Dev Neurosci* [Internet]. 2022;44(4–5):331–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35168240/>

42. Chalak L, Hellstrom-Westas L, Bonifacio S, Tsuchida T, Chock V, El-Dib M, et al. Bedside and laboratory neuromonitoring in neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021;26(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34393094/>
43. Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2020;29(8):1011–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32820870/>
44. Han Y, Fu N, Chen W, Liang J, Cui Y, Zhang Y, et al. Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2019;93:3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691779/>
45. Cannavò L, Perrone S, Gitto E. Brain-Oriented Strategies for Neuroprotection of Asphyxiated Newborns in the First Hours of Life. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2023;143:44–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36996760/>

**ABREVIATURAS**

**EHI:** Encefalopatía Hipóxico – Isquémica

**TH:** Terapia Hipotérmica

**EEG:** Electroencefalografía Convencional

**aEEG:** Electroencefalografía Integrada por Amplitud

## ANEXOS

<b>Anexo N° 1: Fuentes Bibliográficas</b>			
<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>SJCR</b>	
Cooling strategies during neonatal transport for hypoxic-ischaemic encephalopathy	Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics	Q1	
Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: A Literature Review	Journal of Tropical Pediatrics	Q2	
Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy—A Randomized Controlled Trial	Journal of Tropical Pediatrics	Q2	
Treatment and new progress of neonatal hypoxic-ischemic brain damage	Histology and Histopathology	Q2	
Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia	Seminars in Neurology	Q2	
Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxicischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomised controlled trial	Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition	Q1	
Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain	Neurología	Q3	
Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy	Neonatal Medicine	Q1	
Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy	Current Neurology and Neuroscience Report	Q1	
Caveats of Cooling: Available Evidence and Ongoing Investigations of Therapeutic Hypothermia	NeoReviews	Q2	
Prognostic Neurobiomarkers in Neonatal Encephalopathy	Developmental Neuroscience	Q2	
Bedside and laboratory neuromonitoring in neonatal encephalopathy	Seminars in Fetal and Neonatal Medicine	Q1	
Methods for assessing theseverity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia	Advances in Clinical and Experimental Medicine	Q1	
Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis	Pediatric Neurology	Q1	
Brain-Oriented Strategies for Neuroprotection of Asphyxiated Newborns in the First Hours of Life	Pediatric Neurology	Q1	

**Fuente: Elaborado por el autor**

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN REPOSITORIO INSTITUCIONAL



### AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**David Andrés Creamer Auquilla** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105884605**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Avances del uso de la terapia hipotérmica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **06 de febrero de 2024**

F:   
**David Andrés Creamer Auquilla**  
C.I. **0105884605**

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

**Cuenca:** Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 **Azogues:** Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).  
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 **Cañar:** Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 **San Pablo de la Troncal:** Cdia. Universitaria  
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 **Morona Santiago:** Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392