

TRABAJO FIN DE GRADO

Hipotermia terapéutica en la encefalopatía
hipóxico-isquémica neonatal

Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-
ischemic encephalopathy

Autora

Inés Jarauta Gómez

Directora

Dra. María Pilar Samper Villagrasa

ÍNDICE

1. Abreviaturas	3
2. Resumen/Palabras clave	4
3. Abstract/Keywords	5
4. Justificación	6
5. Objetivos.....	6
6. Material y métodos	7-8
7. Resultados	9-26
Encefalopatía hipóxico-isquémica	9-12
7.1. Definición	9
7.2. Incidencia	9
7.3 Etiología: Asfixia perinatal	9-10
7.4. Fisiopatología.....	10-12
7.5 Diagnóstico	12
Hipotermia terapéutica	12-26
7.6. Bases fisiopatológicas de la hipotermia	13
7.7. Identificación del recién nacido candidato a hipotermia terapéutica	13-15
7.8. Fases del tratamiento	15-16
7.9. Modelos de hipotermia	16
7.10. Métodos de enfriamiento	16-17
7.11. Dificultades y complicaciones	18
7.12. Manejo integral del neonato tratado con hipotermia terapéutica	18-25
7.12.1. Atención inicial	18-19
7.12.2. Traslado	19-20
7.12.3. Atención general	20-22
7.12.4 Valoración pronóstica	22-25
7.12.5. Seguimiento	25
7.13. Aplicación en España	25-26
7.14. Terapia combinada	26
8. Caso clínico	27-28
9. Discusión	29-34
10. Conclusiones	35
11. Bibliografía	36-41
12. Anexo 1: Diagnóstico diferencial de encefalopatía en el recién nacido	42
13. Anexo 2: Escala de Sarnat, escala de García-Alix y test de Apgar	43-46

1. ABREVIATURAS

- **AP:** asfixia perinatal
- **BS:** brote supresión
- **CPAP:** presión positiva continua de la vía aérea
- **CPN:** colapso postnatal
- **Eco:** ecografía
- **EEG:** electroencefalograma
- **EEGa:** electroencefalograma integrado por amplitud
- **EHI:** encefalopatía hipóxico-isquémica
- **EPO:** eritropoyetina
- **ERO:** especies reactivas de oxígeno
- **FC:** frecuencia cardiaca
- **FiO₂:** fracción inspiratoria de O₂
- **FR:** frecuencia respiratoria
- **h:** horas
- **HT:** hipotermia terapéutica
- **IR:** índice de resistencia
- **lpm:** latidos por minuto
- **min:** minutos
- **NMDA:** N-metil-D-aspartato
- **NO:** óxido nítrico
- **PaCO₂:** presión parcial de CO₂
- **PaO₂:** presión parcial de O₂
- **RM:** resonancia magnética
- **RN:** recién nacido
- **SatO₂:** Saturación de oxígeno
- **T^a:** temperatura
- **TA:** tensión arterial
- **UCI:** unidad de cuidados intensivos

2. RESUMEN

La hipotermia terapéutica es el tratamiento de elección en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-severa. Se desarrolla en tres fases: enfriamiento corporal entre 3 y 4°C, mantenimiento de la temperatura diana 72 horas y recalentamiento lento a $\leq 0,5^\circ\text{C}$ la hora. La hipotermia inducida con equipos de enfriamiento corporal total es la más extendida, pero también se dispone de equipos de hipotermia cerebral selectiva y de “baja gama”.

Se ha de iniciar el enfriamiento en las primeras 6h de vida, suponiendo una urgencia identificar a los recién nacidos susceptibles de ser tratados en hipotermia: encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave, ≥ 35 -36 semanas de edad gestacional, $>1.800\text{g}$ y sin anomalías congénitas graves.

La hipotermia se aplica en hospitales de nivel III con capacidad de atención integral al neonato: monitorización y control térmico, respiratorio, hemodinámico, metabólico, bioquímico, fluidoterapia, coagulación y sedación. Por ello, son necesarios protocolos que faciliten una actuación rápida y coordinada entre los niveles asistenciales garantizando un enfriamiento pasivo y atención adecuada tanto en el hospital emisor, como durante el transporte.

La valoración pronóstica ha de individualizarse apoyándose en el uso combinado de diversas herramientas: escalas (Sarnat, Apgar), biomarcadores, electroencefalograma integrado por amplitud, potenciales evocados, ecografía Doppler transfontanelar o resonancia magnética.

Tras el alta debe establecerse un seguimiento multidisciplinar y continuado valorando el neurodesarrollo y la aparición de secuelas.

En España se ha ido extendiendo como terapia de elección y cada vez hay mayor experiencia en su manejo. A pesar de aplicarse cumpliendo criterios de calidad, quedan aspectos de mejora. Por el contrario, en países con menos recursos, donde la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica es mayor, no está ampliamente instaurada; lo que plantea la necesidad de adaptar alternativas terapéuticas.

Aunque la hipotermia ha demostrado ser una terapia segura y eficaz, persiste una morbimortalidad importante. Esto hace necesario el estudio de terapias complementarias/alternativas (eritropoyetina, alopurinol, n-acetilcisteína, melatonina, células madre, xenón), extender su aplicación a nuevos pacientes (encefalopatía leve, pretérmino, etc.), mayor implicación de los padres durante la hipotermia, entre otros aspectos a desarrollar.

Palabras clave: Hipotermia terapéutica; Encefalopatía hipóxico-isquémica; Neonato; Asfixia neonatal; Neuroprotección.

3. ABSTRACT

Therapeutic hypothermia is the treatment of choice in newborns with moderate-severe hypoxic-ischemic encephalopathy. It's performed in three phases: body cooling between 3 and 4°C, maintenance of the target temperature for 72 hours and slow rewarming of $\leq 0.5^{\circ}\text{C}$ per hour. Induced hypothermia with total body cooling equipment is the most widespread, but selective brain hypothermia equipment and "low range" equipment are also available.

Cooling must be started in the first 6 hours of life, being an emergency to identify newborns who can be treated in hypothermia: moderate-severe hypoxic-ischemic encephalopathy, ≥ 35 -36 weeks of gestational age, $>1800\text{g}$ and without serious congenital abnormalities.

Hypothermia is applied in III level hospitals with comprehensive care capacity for newborns: thermal, respiratory, hemodynamic, metabolic, biochemical, fluid therapy, coagulation and sedation monitoring and control. For this reason, protocols are necessary to facilitate rapid and coordinated action between care levels, guaranteeing passive cooling and adequate care both in the issuing hospital and during transport.

Prognostic assessment must be individualized based on the combined use of various tools: scales (Sarnat, Apgar), biomarkers, amplitude-integrated electroencephalogram, evoked potentials, transfontanelar Doppler ultrasound or magnetic resonance imaging.

After discharge, a multidisciplinary and continuous follow-up should be established, assessing neurodevelopment and the appearance of sequelae.

In Spain, it has been spreading as the therapy of choice and there is beening an increasing experience in its management. Despite it is being applied complying quality criteria, there are still aspects for improvement. On the contrary, in countries with fewer resources, where the incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy is higher, it is not widely established; which raises the need to adapt therapeutic alternatives.

Although hypothermia has been shown to be a safe and effective therapy, significant morbidity and mortality persist. This makes it necessary to study complementary/alternative therapies (erythropoietin, allopurinol, n-acetylcysteine, melatonin, stem cells, xenon), extend its application to new patients (mild encephalopathy, preterm, etc.), greater parental involvement during hypothermia, among other aspects to be developed.

Keywords: Therapeutic hypothermia; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Newborn; Asphyxia neonatorum; Neuroprotection

4. JUSTIFICACIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una importante causa de mortalidad neonatal y discapacidad neurológica a largo plazo en recién nacidos a término o pretérmino tardío (parálisis cerebral, retraso en el desarrollo psicomotor, trastornos cognitivos/conductuales) ¹⁻³.

La aplicación de hipotermia terapéutica (HT) en aquellos recién nacidos (RN) con EHI moderada-grave ha supuesto un cambio revolucionario en el manejo de esta patología carente de tratamiento, más allá de medidas de soporte y reanimación, hasta hace pocos años. Desde 2005 se han publicado múltiples estudios que han demostrado como la reducción de la temperatura (Tª) cerebral (3-4°C) de manera controlada, en las primeras 6 horas (h) de vida, es una medida neuroprotectora segura y eficaz, mejorando la supervivencia y el riesgo de discapacidad posterior (se reduce a un 41% ⁴) ^{1,5}. La HT se aplica en España como tratamiento de elección en neonatos con EHI moderada-grave desde el 2009 ⁵, basándose en la guía de práctica clínica del Ministerio de Sanidad del 2015 ⁶. La necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz del proceso ha hecho que tenga que ser manejada como una urgencia neurológica que precisa de atención integral y coordinada entre los distintos niveles de asistencia neonatal ⁷.

5. OBJETIVOS

- Actualización del tratamiento con hipotermia terapéutica y actuación integral en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Valorar la implantación en España de la hipotermia terapéutica.
- Revisar nuevos agentes terapéuticos neuroprotectores en el manejo de la encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Exponer posibles perspectivas de futuro e investigación en la aplicación de la hipotermia terapéutica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica, entre noviembre de 2021 y abril de 2022, referente a la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Se partió de la documentación obtenida a través de *Anales de Pediatría*, órgano de difusión científica de la Asociación Española de Pediatría, y libros de referencia, como los *Tratados de Pediatría Nelson y Cruz*. Posteriormente, se realizó la búsqueda de artículos en la base de datos biomédicos PubMed para lo que se combinó mediante operadores booleanos los siguientes términos MeSH y palabras clave: “hypothermia, induced”, “therapeutic hypothermia”, “hypoxia-ischemia, brain”, “hypoxic-ischemic encephalopathy”, “infant, newborn” y “neonate”. También se amplió la bibliografía con información y guías de práctica clínica de la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Neonatología. De manera complementaria, y como método de búsqueda puntual se utilizó Google Académico y páginas web evaluadas por la calidad, validez y adecuación de su información.

Estrategia de búsqueda: (((Hypothermia, Induced[MeSH Terms]) OR (Therapeutic hypothermia[Title])) AND ((Hypoxia-Ischemia, Brain[MeSH Terms]) OR (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy[Title]))) OR (((Hypothermia, Induced[MeSH Terms]) OR (Therapeutic hypothermia[Title])) AND ((Hypoxia-Ischemia, Brain[MeSH Terms]) OR (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy[Title])) AND ((Infant, Newborn[MeSH Terms]) OR (Neonate[Title]))) Filters: in the last 10 years, English, Spanish

Criterios de inclusión y exclusión: idioma inglés y español, publicados en los 10 últimos años. En la selección de los artículos se priorizaron los artículos con menos de 5 años, metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos controlados aleatorizados.

Adicionalmente se buscó e incluyó artículos que versaban sobre temas concretos de los apartados del trabajo o utilizados como base de la bibliografía seleccionada previamente; por lo que no se aplicó el criterio temporal.

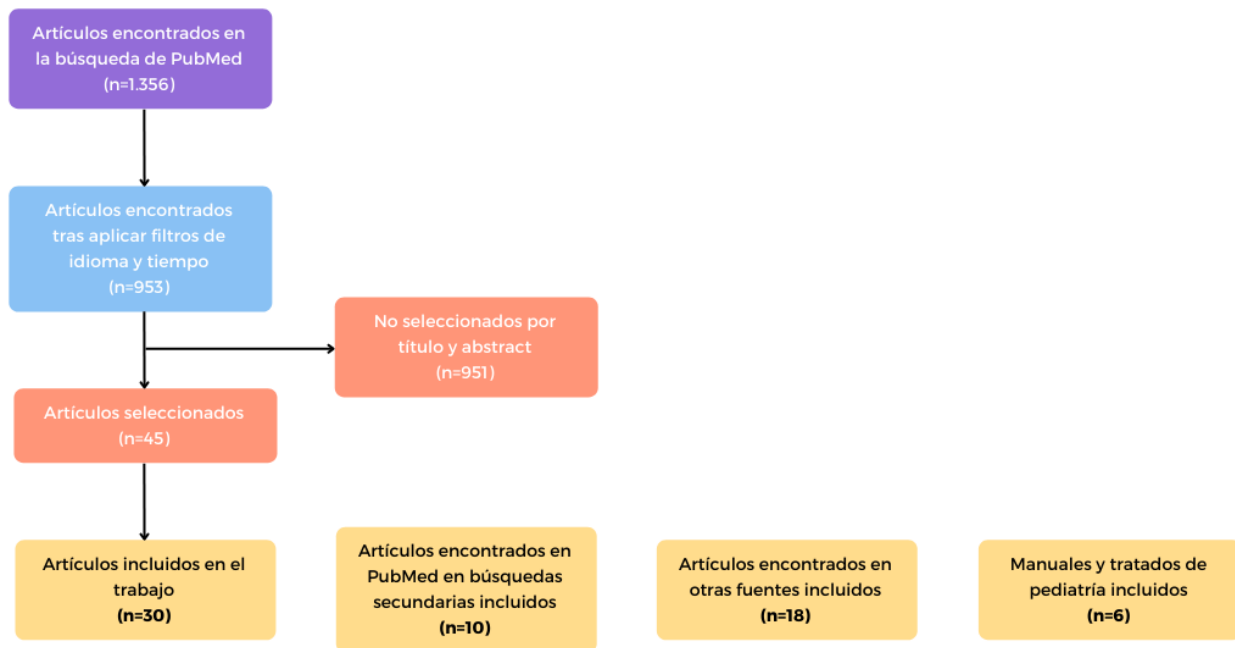


Figura 1. Diagrama de flujo de los resultados.

Limitaciones: en este trabajo no se ha abarcado toda la bibliografía disponible referente al tema tratado debido a la dificultad técnica que ello supone y el tiempo disponible; bases de datos como Scopus o Web of Science no han sido empleadas en la búsqueda, quedando restringida a PubMed.

Se solicitó la evaluación por el Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), dado que se incluía dentro de los trabajos consistentes exclusivamente en “una revisión bibliográfica, usando datos obtenidos a partir de una base pública de datos anonimizados, o consistente en el análisis de un caso único sin interacción o intervención sobre el sujeto, o basado en disección sobre cadáver”, no se consideró necesaria la evaluación ética.

Agradecer a la directora del trabajo, la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y al Sistema Aragonés de Salud la oportunidad de realizar este trabajo, sus contribuciones en él y la posibilidad de formarme no solo en este ámbito, sino en el ejercicio de la medicina.

7. RESULTADOS

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

7.1. DEFINICIÓN

La EHI neonatal es el cuadro clínico desarrollado en las primeras horas de vida del RN como consecuencia de una lesión aguda a nivel encefálico derivada de un proceso de asfixia perinatal ^{7,8}. Se va a manifestar como afectación del estado de alerta, el tono muscular, la reactividad, la respuesta motora y los reflejos; depresión respiratoria, convulsiones y dificultades en la alimentación ⁷⁻⁹.

7.2. INCIDENCIA

La incidencia de la EHI ha ido disminuyendo, de forma significativa, en los últimos años, especialmente en los países desarrollados. En estos, encontramos una incidencia de aproximadamente 1,5 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos con edad gestacional ≥ 36 semanas ^{7,10}. En el caso de EHI moderada y grave la incidencia estaría alrededor de 0,5 por cada 1.000 ⁵, pero según un estudio llevado a cabo en España, entre 2012 y 2013, la incidencia en nuestro medio es de 0,77 por cada 1.000 RN vivos ¹¹. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la cifra se eleva hasta 26 casos por cada 1.000, lo que supone alrededor de un millón de fallecimientos por año ^{3,4}.

7.3. ETIOLOGÍA: ASFIXIA PERINATAL

La asfixia perinatal (AP) supone la tercera causa de muerte en recién nacidos ¹². La AP es la agresión que ocurre como consecuencia del descenso de la cantidad arterial de oxígeno (hipoxemia) y/o el aporte inadecuado de flujo sanguíneo en relación con el necesario para mantener la función (isquemia). Esta situación da lugar a un intercambio gaseoso inadecuado que genera hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica. Hablamos de EHI ante aquella situación en la que proceso hipóxico-isquémico es lo suficientemente grave como para originar daño cerebral y desencadenar una encefalopatía aguda en el recién nacido ^{6,7,9}.

La falta de oxigenación cerebral puede deberse a problemas prenatales maternos: hipoxia, hipotensión, hipertoniá uterina, desprendimiento prematuro de placenta, cese de la circulación umbilical o insuficiencia placentaria. O problemas neonatales tras el parto: trastornos en la oxigenación, anemia, shock o imposibilidad de respirar ^{9,13}.

La existencia de eventos hipóxicos centinela (especialmente el desprendimiento de placenta y la rotura uterina) o de una serie de indicadores (pérdida del bienestar fetal, meconio en líquido amniótico, acidosis en sangre de cordón, etc.) nos pueden orientar hacia una situación de riesgo de asfixia perinatal ^{2,7,10,14}.

La AP suele asociar afectación de otros órganos o sistemas (enfermedad hipóxico-isquémica) hasta en el 80% de los casos, pudiendo derivar a fallo multiorgánico (**Tabla 1**) ^{2,7,9}.

Tabla 1: Afectación multiorgánica de la asfixia ^{9,15,16}.

SISTEMA/ORGANO	EFFECTOS
Sistema nervioso central	Encefalopatía hipóxico-isquémica, infarto, hemorragia intracraneal, convulsiones, edema cerebral, hipotonía, hipertonía
Cardiovascular	Isquémica miocárdica transitoria, disminución de la contractilidad ventricular, insuficiencia tricúspidea
Respiratorio	Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, distrés respiratorio
Renal	Necrosis tubular o cortical aguda
Suprarrenal	Hemorragia suprarrenal
Gastrointestinal	Isquemia intestinal, enterocolitis necrosante, perforación, úlcera con hemorragia
Hepático	↑enzimas hepatocelulares, ↓ factores de coagulación, agotamiento reservas de glucógeno, trastornos en la eliminación de fármacos
Metabólico	Secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia, mioglobinuria
Tegumentario	Necrosis de la grasa subcutánea
Hematológico	Coagulación intravascular diseminada

Modificado de: *Thomas CW, Merhar SL. Encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson. Tratado de Pediatría. 21st ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 918-23*

7.4. FISIOPATOLOGÍA

El cerebro es un órgano muy susceptible a la isquemia, especialmente en el RN en el que el consumo de oxígeno está aumentado, hay una mayor cantidad de agua, menos enzimas antioxidantes y menor proceso de mielinización ¹⁷.

Inicialmente se produce un **fallo energético primario** debido a la imposibilidad de obtener energía a través del metabolismo oxidativo. Se agotan las reservas energéticas y se inicia un metabolismo anaeróbico, generando lactato, despolarización neuronal, fracaso de la bomba de Na^+/K^+ y acumulación de aminoácidos excitadores en el espacio sináptico (glutamato). Aumenta la permeabilidad celular al Na^+ y el Ca^+ y la acumulación intracelular de estos iones da lugar a edema y muerte celular por necrosis ^{7,9,17,18}.

Tras esto se va a iniciar una **fase latente**, en la que la reperfusión tisular consigue recuperar transitoriamente el metabolismo oxidativo. No se conoce la duración exacta de este periodo, pudiendo variar en función de la gravedad y duración del daño, la susceptibilidad personal y la existencia de factores comórbidos. Se estima que comienza alrededor de la primera hora y se puede alargar hasta las 6-8h ¹⁴. Este lapso temporal se conoce como “ventana terapéutica” y es de vital importancia a la hora de aplicar estrategias neuroprotectoras que reduzcan la lesión cerebral originada en la siguiente fase ^{7,10,14,17}.

Posteriormente, se produce un **fallo energético secundario**, donde intervienen diversos procesos biológicos que determinan la muerte celular y la gravedad de los problemas neurológicos del RN (**Figura 2**) ^{7,10,17}.

- **Excitotoxicidad:** Los neurotransmisores acumulados en el espacio sináptico hiperactivan los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato y kainato, que provoca una entrada masiva de Ca^{2+} y Na^+ al interior de la neurona. La acumulación de grandes cantidades de Ca^{2+} produce edema citotóxico y lisis celular. Además, se activan enzimas que acaban generando óxido nítrico (NO) y radicales libres de oxígeno^{3,7,9,17,18}.
- **Respuesta inflamatoria:** Participan numerosas variedades celulares y mediadores inflamatorios que acaban desencadenando una cascada proinflamatoria que propicia un incremento del daño. Por un lado, las especies reactivas de oxígeno (ERO) y la microglía favorecen la liberación de mediadores proinflamatorios y quimiocinas que facilitan la formación de agentes citotóxicos. Por otro lado, los astrocitos liberan mediadores proinflamatorios y activan a la microglía a través del factor de necrosis tumoral- α y la interleucina-1 β , siendo los principales responsables del daño inflamatorio. Las neuronas a través de la ciclooxigenasa-2 regula factores neurotróficos, cuyo desequilibrio favorece la lesión neurológica^{3,7,17,18}.
- **Estrés oxidativo y daño mitocondrial:** Hay una formación excesiva de ERO que provocan reacciones de peroxidación molecular con desnaturalización proteica, inactivación de enzimas y liberación de Ca^{2+} , que hace que se formen más ERO y especies reactivas de nitrógeno como NO. El NO forma nuevas especies reactivas de nitrógeno, peroxida lípidos de membrana, proteínas y ácido desoxirribonucleico y altera la función mitocondrial, desacoplamiento de los complejos citocromo-oxidasa y consiguiente insuficiencia energética^{3,7,17,18}.
- **Apoptosis y muerte celular:** El daño celular hace que se liberen al citoplasma citocromo C y factor inductor de la apoptosis, que participan en la activación de la vía intrínseca de la apoptosis. A su vez, el receptor Fas de superficie puede activar la vía extrínseca a través la caspasa 8 y después la caspasa 3^{3,7,17,18}.

Finalmente, la **fase terciaria**. El daño persiste meses o años tras la agresión asfíctica y es responsable de alteraciones en el neurodesarrollo y afectación en la edad adulta^{17,18}.

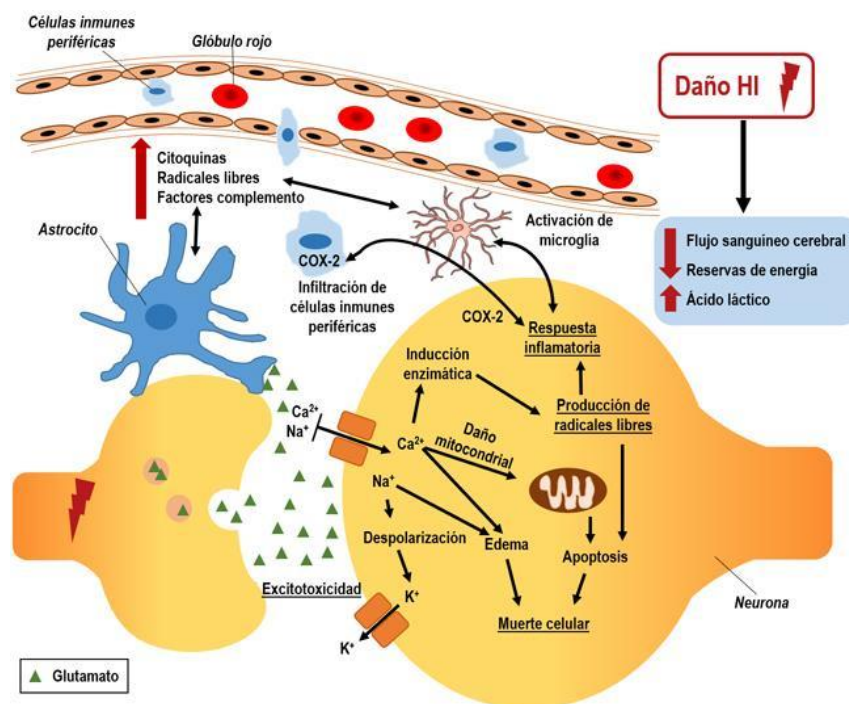


Figura 2. Fisiopatología del evento hipóxico-isquémico¹⁷. Tomada de: Moral Y, Robertson NJ, Goni-de-Cerio F, Alonso-Alconada D. Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis. Rev Neurol. 2019 Jan 1;68(1):23-36.

7.5. DIAGNÓSTICO

El origen hipóxico-isquémico de la encefalopatía lo va a objetivar un pH de cordón $\leq 7,0$ o un déficit de bases ≥ 12 mmol/L, dentro de los primeros 60 minutos (min) de vida, un test de Apgar a los 5 min ≤ 5 y la necesidad de reanimación avanzada (presión positiva intermitente > 10 min, intubación, masaje cardiaco, fármacos)^{2,10}. Además, la clínica de encefalopatía, el curso dinámico y cambiante, los antecedentes perinatales, la presencia de alteración neurológica desde el nacimiento, aparición precoz de convulsiones, disfunción en otros órganos y lesión cerebral en pruebas de imagen van a indicarnos el origen asfíctico del cuadro^{5-7,9}.

En el diagnóstico diferencial hay que descartar otras causas de encefalopatía neonatal: hemorrágica, metabólica (hipoglucemia, hipocalcemia), infecciosa o tóxicos (**Anexo 1**)^{6,7,9}.

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

La HT se ha instaurado como terapia de elección en los RN con EHI moderada-grave. La temperatura es un parámetro clave en el daño cerebral; mientras que el enfriamiento tiene acción neuroprotectora, la hipertermia tiene un efecto deletéreo a nivel neuronal. La eficacia del tratamiento depende del momento de inicio, la profundidad y duración del enfriamiento^{13,19}. Ha de iniciarse en las 6 primeras horas de vida y consiste en el descenso de la temperatura entre 3 y 4°C (temperatura diana: 33-34°C) mantenida durante 72h. Tras este tiempo se realiza un recalentamiento lento a razón de $\leq 0,5^\circ\text{C}$ la hora^{7,9,10,19}.

La hipotermia terapéutica dentro de las 6h tras el nacimiento se ha visto una herramienta eficaz y segura en la aplicación clínica. Reduce la mortalidad y el riesgo de discapacidad en niños con EHI moderada-grave a los 18 meses y mejores resultados en supervivencia y neurodesarrollo a los 6-7 años respecto a normotermia^{20,21}. El número de RN necesario a tratar con hipotermia para evitar un caso de fallecimiento o discapacidad grave [NNT] es de 6 a 9^{7,10}. Es una intervención rentable, aumentando los años de vida ajustados por calidad (QALY) en casos moderados y graves; a pesar de que en estos últimos los costes son más elevados y hay mayor morbilidad entre los supervivientes²².

7.6. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA HIPOTERMIA

Se observa un enfriamiento fisiológico en recién nacidos que han sufrido alguna agresión perinatal, lo que sirvió de asentamiento para el desarrollo de la HT. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se produce el efecto neuroprotector, pero se basa en la disminución del metabolismo encefálico y con ello del consumo de oxígeno al bajar la temperatura cerebral (a razón de un 5% por cada grado de temperatura menos). Además, el descenso de temperatura interfiere en la cascada de procesos metabólicos lesivos desencadenados tras la asfixia (**Tabla 2**)^{10,14,17}.

Tabla 2: Efecto de la hipotermia en los mecanismos fisiopatológicos del daño neuronal^{3,10,14,18}.

EXCITOTOXICIDAD	RESPUESTA INFLAMATORIA	ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO MITOCONDRIAL	APOPTOSIS Y MUERTE CELULAR
Retraso en la despolarización de la membrana: ↓ Excitabilidad neuronal ↓ Síntesis y liberación de neurotransmisores Inhibe liberación de glutamato Preservación N-acetilaspártato	↓ niveles de TNF-α e IL-1β ↑ IL-10 (antiinflamatoria) ↓ actividad microglial	↓ liberación de NO y excitotoxinas ↓ Formación de radicales libres de oxígeno y peroxidación lipídica Preserva antioxidantes endógenos	Inhibe la caspasa 3 ↓ expresión receptor Fas y caspasa-8 ↓ liberación del citocromo-c al citosol ↓ apoptosis vía intrínseca y extrínseca

Modificado de: Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. *Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. An Pediatr (Barc).* 2019; 91(1): 59.e1-e7

El momento de aplicación del tratamiento se fundamenta en el periodo ventana de la fase latente. Aunque no se conoce el tiempo máximo para iniciar el tratamiento, se ha visto que es más útil cuanto antes se inicie¹⁴. Por todo esto, es fundamental conocer los mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño cerebral; ya que puede ayudar a establecer en qué momento este se hace irreversible a la aplicación de la hipotermia. Así como, amplía los posibles niveles de intervención con nuevos agentes terapéuticos, que potencien o complementen la acción de la hipotermia^{10,17,18}.

7.7. IDENTIFICACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CANDIDATO A TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

La HT es el tratamiento estándar en la EHI; sin embargo, los estudios solo han incluido RN con EHI moderada-grave, ≥ 35-36 semanas y sin anomalías congénitas graves^{5,14}. La necesidad de iniciar el enfriamiento lo antes posible en las 6 primeras horas de vida hace que en aquellos recién nacidos en los

que se sospeche asfixia periparto deba valorarse de forma precoz la existencia de EHI aguda y la gravedad de la afectación hipóxico/isquémica (**Figura 3**)^{10,12,16}.

La evolución dinámica de esta afectación, que en los primeros momentos de vida no se ha expresado en su totalidad, dificulta el diagnóstico y la graduación de la gravedad. Por ello es necesario llevar a cabo varias exploraciones neurológicas (1h, 3h y 5h)¹⁰, que eviten indicar tratamiento con hipotermia a neonatos que mejorarían de forma espontánea o que retrase su inicio en aquellos que la precisan^{7,23}. De manera precoz una encefalopatía grave se puede mostrar como: retraso en los movimientos respiratorios o apnea tras la reanimación, convulsiones o patrones motores estereotipados, hipotonía y/o hipomotilidad y problemas para despertar ante estímulos nociceptivos¹⁰.

Para establecer la gravedad de la EHI, de manera sistemática y estandarizada, existen una serie de escalas. Estas se basan en aspectos como la afectación del estado de alarma, la presencia de convulsiones o el deterioro de las funciones del tronco encéfalo. La escala más utilizada a nivel general es la de Sarnat^{10,24}, pero en España se emplea mayoritariamente la escala de García-Alix, que ha sido actualizada en 2021 (**Anexo 2**)^{23,25}.

El electroencefalograma (EEG) estándar y el electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa) monitorizan la función cerebral y permiten identificar patrones o alteraciones en el voltaje. El EEGa es una herramienta simplificada que consta de uno o dos canales de electrodos, a diferencia de los 8 o 16 del EEG convencional, que aporta información inmediata y continua de la actividad eléctrica cerebral¹⁶. Su utilización combinada con la valoración neurológica facilita el reconocimiento de neonatos de alto riesgo y evita errores en la inclusión en hipotermia^{20,26}.

Aunque los criterios de los ensayos clínicos se restringen a este grupo de RN, en la práctica clínica hay que valorar de forma individual cada caso mientras se espera al resultado de estudios que evalúen la eficacia de la HT en nuevos grupos de RN no incluidos inicialmente: EHI leve, pasadas las 6 primeras horas de vida, RN pretérmino, etc.^{10,14}.

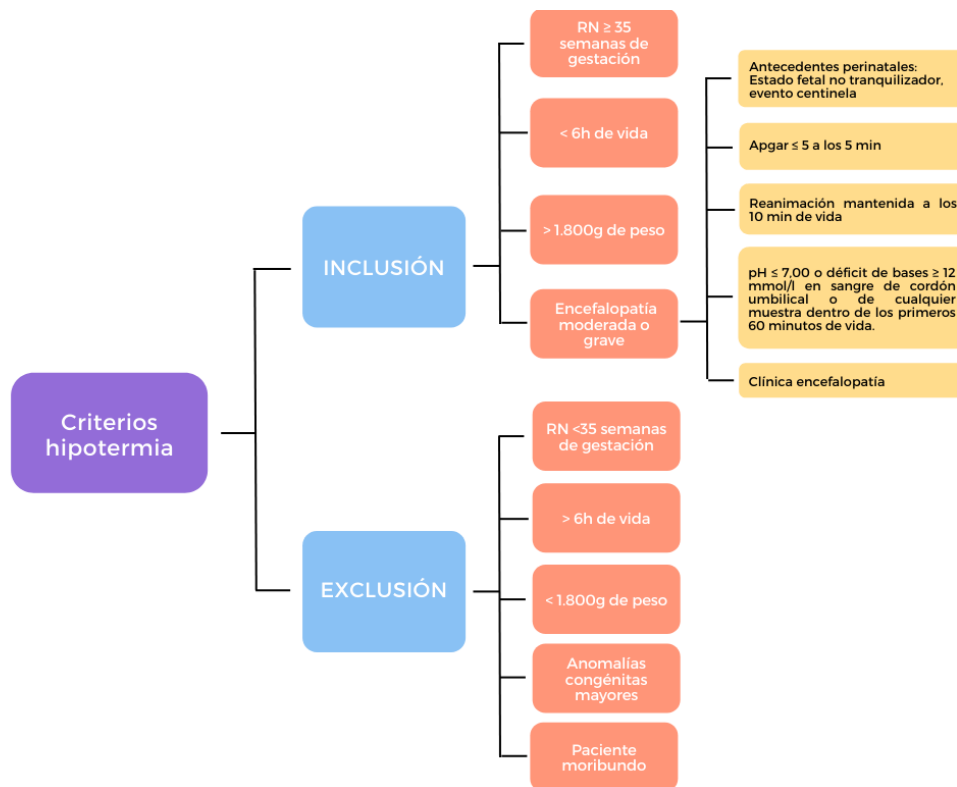


Figura 3: Criterios aplicación hipotermia terapéutica ^{1,5,14}

7.8. FASES DEL TRATAMIENTO

La hipotermia se desarrolla en tres fases:

Fase de enfriamiento: Debe iniciarse en las primeras 6h de vida, ya que se ha demostrado mayor eficacia cuanto antes se comience el enfriamiento, especialmente en los casos graves ⁷. Sin embargo, uno de los puntos de investigación actual se centra en ampliar este periodo de actuación terapéutica más allá de las 6h ⁹. El objetivo en esta fase es alcanzar en 30-40 minutos una temperatura diana de 33-34°C (hipotermia corporal global) o 34-35°C (hipotermia selectiva de cabeza). No se ha demostrado que un enfriamiento más pronunciado tenga mejores resultados a corto plazo ⁹. El límite de temperatura para evitar el sobreenfriamiento son los 32°C, pero con los equipos servocontrolados este riesgo está en descenso. Se debe enfriar más lentamente en caso de necesitar $O_2 \geq 50\%$ o si su necesidad aumenta $> 30\%$ ¹⁰.

Fase de mantenimiento: El objetivo una vez se ha alcanzado la temperatura deseada es que esta se mantenga con las mínimas variaciones posibles. Se desconoce la duración óptima del enfriamiento, pero según los estudios ha de ser mínimo 72h ^{7,9,10}.

Durante este tiempo, es importante la monitorización de las constantes vitales y control de los factores comórbidos. El EEGa permite monitorizar la actividad cerebral durante el tratamiento; su inmediatez y la facilidad para interpretar la información aportada hace que sea una herramienta muy útil ^{7,23}.

Puede necesitarse aumentar la temperatura en caso de sangrado activo que no responda a hemoderivados, por coagulopatía o trombocitopenia grave; aumento de la necesidad de O₂ de más del 30% o frecuencia cardiaca (FC) de menos de 80 latidos por minuto (lpm) ¹⁰.

Fase de recalentamiento: La temperatura debe aumentarse lentamente, unos 0,2-0,5°C la hora durante 6 a 12h. Es un momento crítico, en esta fase se recupera el metabolismo energético cerebral y aumenta el consumo de O₂ y glucosa, pudiendo producirse convulsiones. En ocasiones, para el control de las convulsiones puede ser necesario frenar el recalentamiento. Además, también pueden aparecer hipotensión, episodios de apnea o hiperpotasemia ^{10,7}. Han de monitorizarse estrechamente las constantes y una vez alcanzada la normotermia se puede pasar a medir la temperatura a nivel periférico y axilar ¹⁰.

7.9. MODELOS DE HIPOTERMIA

Hipotermia pasiva: se basa en bajar la temperatura corporal evitando los métodos de calentamiento. Es necesario una monitorización continua de la temperatura que evite el sobreenfriamiento, ya que en los RN sanos la temperatura baja 1,5°C/30min si no se aplica calor, pero en caso de asfixia perinatal desciende 3°C/30min. En situaciones especialmente graves puede ser necesario dejar una mínima fuente de calor ¹⁰.

La hipotermia pasiva se va a aplicar principalmente en los hospitales de origen que no disponen de equipos de hipotermia y durante el transporte al centro de referencia. Suele ser suficiente con apagar las fuentes de calor y normalmente no es necesario aplicar métodos de enfriamiento por contacto o convección (bolsas de gel frío o hielo, ventiladores) ¹⁰.

Hipotermia inducida: Es la empleada como método terapéutico. Hay dos tipos de mecanismos: enfriamiento corporal total o enfriamiento selectivo de la cabeza. El control de la temperatura puede ser de ajuste manual o por servocontrol. El servocontrol modifica automáticamente los grados del agua del equipo de enfriamiento, en función de la temperatura del neonato para mantenerla estable. Se han comprobado eficaces ambos métodos, pero el servocontrol permite un mejor control de la temperatura y disminuye la carga del personal, ya que consigue mantenerla estable y con menos fluctuaciones ^{5,10}.

7.10. MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO

El enfriamiento se puede aplicar de manera sistémica (HT corporal total) o restringido a nivel craneal (HT cerebral selectiva), (**Figura 4**). Ambos métodos son eficaces y no se ha demostrado diferencias en el efecto neuroprotector, ni en la mortalidad ¹⁹. Imágenes de resonancia magnética (RM) orientan a que se consigue un enfriamiento encefálico más uniforme (corteza y estructuras profundas) con la HT corporal, mientras que la selectiva produce un enfriamiento más a nivel cortical ^{9,27}. La mayor dificultad técnica del enfriamiento selectivo hace que esté más extendido el enfriamiento corporal ^{18,28}.

Hipotermia corporal total: El enfriamiento se lleva a cabo a través un colchón/manta de hipotermia o una envoltura corporal por la que circula agua (o fluidos) a diferente temperatura según se pretenda enfriar o recalentar. Estos equipos incluyen sistemas de alarma en caso de elevación o descenso de la temperatura, son fáciles de emplear y cuestan menos que los de hipotermia selectiva¹⁰.

Hipotermia cerebral selectiva: El equipo está formado por 3 elementos: una pantalla de control, la unidad de enfriamiento y el *gorro de hipotermia*. Consta de 5 sensores de temperatura y monitorización continua a nivel rectal. El cuerpo se mantiene con calor radial a 37°C (monitorización hepática con servocontrol) y por el gorro, protegido con un aislante del calor, circula agua para bajar la temperatura central a 34-35°C. Con este método se pretende reducir los efectos adversos ocasionados a nivel sistémico por la hipotermia¹⁰.

Equipos de enfriamiento de “baja gama”: las bolsas de hielo, packs de gel frío, ventiladores... Tienen peor control del descenso de la temperatura (riesgo de sobreenfriamiento), con fluctuaciones e incomodidad del recién nacido. Pueden ser útiles en zonas con bajos recursos. También hay colchones de enfriamiento-calentamiento compuestos por materiales con una temperatura de fusión determinada que pueden enfriar o calentar según la temperatura de lo que contacte con ellos^{10,14}.

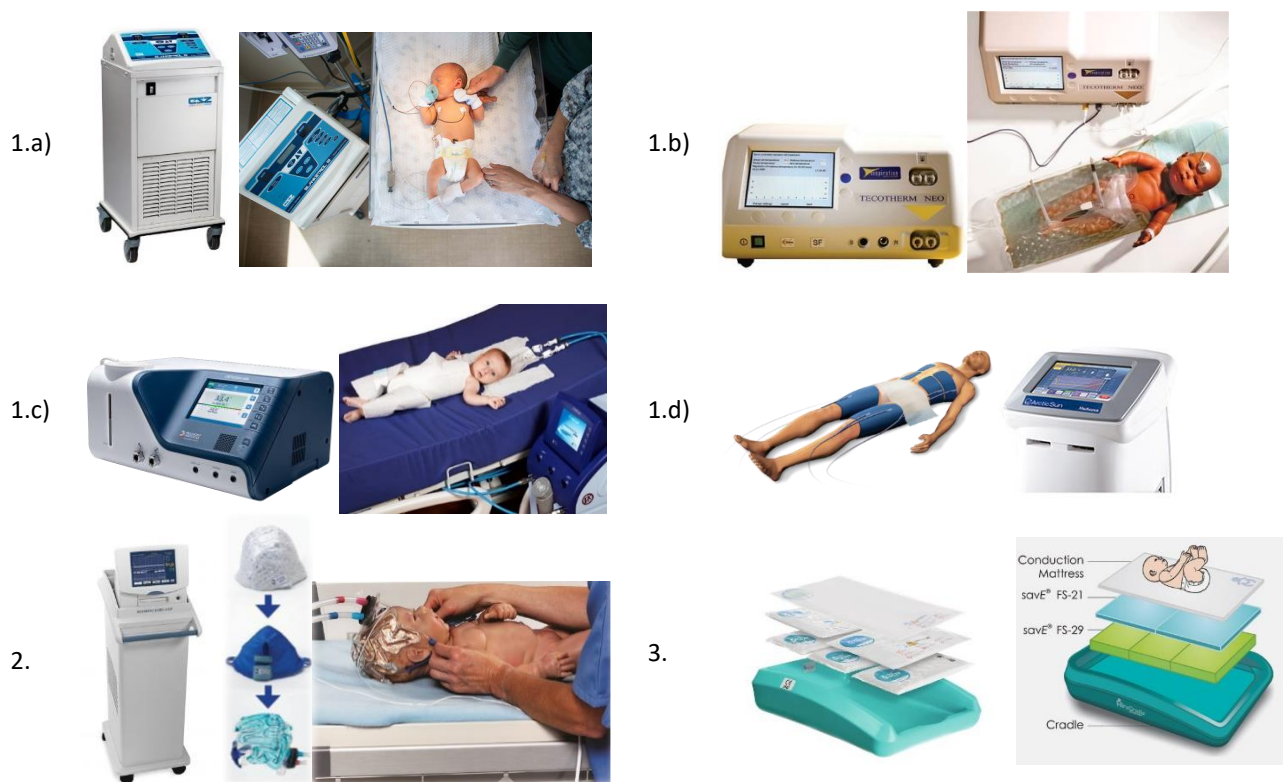


Figura 4: Equipos de hipotermia

1. Hipotermia corporal total: 1.a) Blanketrol III[®] 29. 1.b) Tecotherm[®] 30. 1.c) Chalecos CritiCool[®] 31. 1.d) Parches de hidrogel: Arctic Sun[®] 32.

2. Hipotermia cerebral selectiva: Cascos selectivos de cabeza Coolcap[®] 33.

3. Equipos de “baja gama”: Colchones enfriamiento calentamiento: MiraCradle[®] 34.

7.11. DIFICULTADES Y COMPLICACIONES

Determinadas situaciones como la hipertermia materno-fetal (corioamnionitis) o las convulsiones pueden dificultar el enfriamiento. Por otro lado, la tendencia natural a la hipotermia, los sedantes y antiepilépticos, la disfunción grave del hipotálamo y cubrir con paños al recién nacido puede favorecer una hipotermia excesiva. Por ello, es muy importante un buen control de la temperatura durante todo el tratamiento ¹⁰.

Dentro de las complicaciones derivadas de la hipotermia encontramos: trombocitopenia, bradicardia sinusal, hipotensión, necrosis grasa subcutánea y lesiones por frío. También podría modificarse el metabolismo de medicamentos, prolongarse el QT y alterarse la gasometría ^{5,9,14}. Según un estudio llevado a cabo en dos hospitales terciarios de Cataluña a 20 pacientes tratados con hipotermia, no se objetivaron efectos secundarios graves. La mayoría de los pacientes presentó bradicardia sin arritmias graves, tres casos plaquetopenia moderada y aunque la hipertensión pulmonar dificulta el manejo, la hipotermia no se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla ⁵.

No se ha visto que el enfriamiento “per se”, en condiciones adecuadas y siguiendo los protocolos, asocie complicaciones graves, pero la afectación multiorgánica asfíctica y las comorbilidades de estos RN hace necesario una evaluación continuada para atender los problemas que puedan desarrollarse ¹⁴.

7.12. MANEJO INTEGRAL DEL NEONATO TRATADO CON HIPOTERMIA

7.12.1. ATENCIÓN INICIAL

Las primeras medidas a adoptar tras el nacimiento en los recién nacidos afectados de asfisia perinatal tienen como objetivo recuperar el flujo sanguíneo cerebral, monitorizar y estabilizar las constantes vitales, vigilar las alteraciones del estado de conciencia y evitar un mayor daño cerebral (**Figura 5**) ^{10,2}.

Un RN con posible afectación hipóxica-isquémica debe ser evaluado al nacer y se iniciarán las medidas de reanimación en **paritorio** en los 10 primeros minutos:

- **Control de la ventilación y el estado de oxigenación:** se monitoriza la saturación de oxígeno (SatO₂) y frecuentemente se precisan de ventilación mecánica. Se ha observado como la hiperoxia y la hipocapnia durante la reanimación empeora el daño asfíctico, por ello se recomienda utilizar O₂ al 21%; ajustando posteriormente en función de la SatO₂ y la FC.
- **Control hemodinámico:** monitorizar la FC, control de la tensión arterial (TA) y el equilibrio ácido-base. Evitar la expansión brusca de volumen y los bolos de bicarbonato y calcio.
- **Apagar las fuentes de calor:** la hipertermia empeora la afectación neurológica, por ello una vez se garantiza la ventilación y se controla la FC han de apagarse las fuentes de calor radiante y monitorizar la temperatura central para evitar que baje de los 34º o que supere los 36ºC ^{2,4,7,9,23}.

Ingresarán en **cuidados intensivos** neonatales aquellos RN que a pesar de las medidas iniciales persista la apnea, presentan fracaso del esfuerzo respiratorio o signos de fallo neurológico. En la unidad neonatal durante las primeras horas de vida hasta la inclusión en HT se llevará a cabo ^{2,10,23}:

- Monitorización de la FC y frecuencia respiratoria (FR).
- Estabilización hemodinámica y respiratoria.
- Mantenimiento de las fuentes de calor apagadas y control continuo o cada 15 min de la temperatura central por sonda rectal o esofágica.
- Exploración neurológica detallada y evaluación de la gravedad de la EHI, monitorización con EEGa y valorar su inclusión en hipotermia.
- Establecer el grado de afectación multiorgánica.
- Controles analíticos periódicos (pH, gases, anión GAP, lactato y glucemia).
- Evitar factores agravantes: los niveles de glucemia deben mantenerse dentro de la normalidad, puesto que la hipoglucemia tiene un efecto perjudicial a nivel cerebral ^{9,10}; es recomendable restringir los líquidos a 40-50 cc/Kg/día, controlar la diuresis y medir los niveles de electrolitos (Ca y Mg) porque su alteración puede favorecer crisis convulsivas ^{10,23}.

Si el RN cumple criterios (EHI moderada-grave, ≥ 35 semanas y < 6 h de vida) se iniciará HT. En caso de que haya nacido en un centro donde no se dispone de ella ha de ser trasladado lo antes posible, manteniendo la fuente de calor apagada, a un centro donde se pueda realizar ^{7,9,10,19}.



Figura 5: Actuación en las primeras 6h de vida ²³. Modificado de: Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, Lubian-Lopez S, Grupo de Trabajo ESP-EHI. Asistencia en España del recién nacido con asfixia perinatal candidato a hipotermia terapéutica durante las primeras seis horas de vida. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(4): 211-21

7.12.2. TRASLADO

La necesidad de iniciar la hipotermia antes de 6h hace que se deba actuar rápido y de manera coordinada. La mayoría de los RN susceptibles de ser tratados con hipotermia en España nacen en hospitales que no cuentan con unidades de cuidados intensivos neonatales o programa de hipotermia ^{2,5,35}. En estos centros se recomienda iniciar una hipotermia pasiva, monitorizar la temperatura rectal (manteniéndola entre los

33-34°C) e iniciar el traslado lo antes posible. Además, se debe informar a los padres del procedimiento y preparar los consentimientos necesarios ^{10,36}.

Por lo tanto, el traslado supone un reto, ya que debe mantenerse la hipotermia y la delicada situación de estos neonatos hace necesario que cuenten con cuidados intensivos durante el transporte ³⁵. Para garantizar la seguridad y eficacia en el inicio de la hipotermia se necesita un sistema de atención integral que garantice el soporte durante el traslado, así como un buen programa de coordinación entre el hospital emisor y el de referencia ³⁶.

Hay que evitar las fluctuaciones de temperatura y el sobreenfriamiento monitorizando la temperatura y evitando medidas adicionales de enfriamiento. En la mayoría de RN con hipotermia pasiva es suficiente, pero si la temperatura supera los 36°C se pueden utilizar bolsas de gel frío o si baja de los 32°C se puede utilizar una fuente de calor. Si no se puede medir la temperatura continua deberá medirse cada 15 minutos, anotando los datos en un gráfico ^{9,10,35}.

Además, deberán controlarse las constantes y factores comórbidos para conseguir estabilidad hemodinámica ¹⁰. En el hospital de origen, se han de establecer los parámetros del respirador para mantener una SatO₂ del 92-94% y una presión parcial de CO₂ (PaCO₂) de 40-45 mmHg y durante el traslado se realizarán gasometrías de control. La TA debe mantenerse por encima de 40 mmHg, hay que evitar las expansiones de volumen, pero en caso de necesitarse se consultará con el hospital de destino. La glucemia se valorará antes de partir y si se puede durante el traslado ^{9,23,37}.

7.12.3. ATENCIÓN GENERAL

El programa de hipotermia se lleva a cabo en hospitales de nivel III, que tienen unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatales con disponibilidad de ventilación mecánica, monitorización cerebral continua, control cardiorrespiratorio y de temperatura ⁹.

Durante el tratamiento de hipotermia se deben controlar el estado general del recién nacido atendiendo a los siguientes aspectos:

- **Medidas de soporte:**

- Oxigenación y ventilación: Por cada grado menos de temperatura el pH aumenta, mientras que la presión parcial de O₂ (PaO₂) y la PaCO₂ disminuyen. Por ello, al medir los niveles gasométricos de PaCO₂, no en el caso de la PaO₂, se debe tener en cuenta la temperatura real del neonato en ese momento (PaCO₂ corregida). Se debe evitar la alcalosis por hipocapnia y la hiperoxia (control de SatO₂ y fracción inspiratoria de O₂ [FiO₂]). El metabolismo disminuye con la hipotermia y con ello la producción de CO₂, por lo que se debe adaptar la modalidad de ventilación mecánica para evitar la hiperventilación. La humidificación y calentamiento del aire se mantienen en los valores

habituales. De ser necesaria la utilización de NO en el manejo de la hipertensión pulmonar se seguirá el protocolo habitual ^{7,10,14}.

- Control hemodinámico: mantenimiento de la TA, (40-50 mmHg) y evitar la sobrecarga de fluidos ⁷. Al disminuir el metabolismo energético, por el descenso de temperatura baja el consumo de O₂; consecuentemente se reduce el gasto, la frecuencia y el consumo de O₂ cardiaco. La hipotermia enlentece la conducción cardiaca, es frecuente la aparición de bradicardia sinusal sin repercusión hemodinámica, pero no se producen arritmias graves salvo sobreenfriamiento. La perfusión periférica se reduce de manera proporcional a la demanda y no contribuye a producir acidosis láctica, los niveles de lactato son derivados del evento hipóxico/isquémico ^{10,14}.
- Nutrición y fluidoterapia: Se valorará individualmente si se introduce nutrición enteral con leche materna o dieta absoluta ^{5,14}. En España, la mayoría de los centros opta por no dar alimentación enteral y dejar en dieta absoluta con sueroterapia ^{23,28}. Los aportes de líquidos deben restringirse a 40-50cc/Kg/día ¹⁰.

- **Tratamiento de las comorbilidades:**

- Atender el fallo multiorgánico: insuficiencia renal, coagulopatía, hepatopatía, afectación gastrointestinal y pulmonar ⁷.
- Manejo de las alteraciones metabólicas: Es frecuente alteraciones en la homeostasis de los iones: hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocapnia ⁷. Se deben vigilar las cifras de glucemia para mantenerse entre 70-100 mg/dL ¹⁴. Inicialmente hay riesgo de hipoglucemia por el consumo de las reservas de glucosa, durante el enfriamiento al reducir el metabolismo se puede dar hiperglucemia y finalmente en el recalentamiento vuelve a haber riesgo de hipoglucemia. No es recomendable utilizar insulina en caso de cifras altas de glucemia debido al riesgo del daño neurológico asociado a la hipoglucemia ¹⁰. No administrar cargas de calcio ante hipocalcemia porque puede aumentar sus niveles intracelulares y provocar muerte neuronal. Se debe evitar la hipomagnesemia y tratarla en caso de presentarse por riesgo de excitotoxicidad. Mantener el potasio en valores normal-bajo durante la hipotermia para evitar un efecto rebote en el recalentamiento que de hiperpotasemia ¹⁴.
- Control de la coagulación ⁷: El enfriamiento aumenta el riesgo de hemorragia al alterar la coagulación y puede ser necesario antes de iniciar el tratamiento con hipotermia administrar plasma fresco y/o plaquetas en aquellos RN que presenten alteraciones de la coagulación ³⁷. Hay un descenso del número de plaquetas que no se ha visto que repercuta en la clínica, ni un mayor riesgo de sangrado intracraneal ^{10,14}.

- Tratamiento de las infecciones y sepsis: ampicilina/penicilina con gentamicina son antibióticos de elección en la sepsis ¹⁰.
- **Control de las convulsiones**: habitualmente se utilizan barbitúricos y benzodicepinas para el control de las convulsiones neonatales. El fenobarbital se ha utilizado clásicamente de primera línea, con una dosis de carga y otra posible dosis adicional controlando su concentración a las 24h de la dosis de carga. En caso de convulsiones refractarias se han utilizado la difenilhidantoína o el lorazepam ⁹. Actualmente se cuestiona la utilización de estos fármacos debido a que se ha observado experimentalmente afectación neuronal en el cerebro en desarrollo ³⁸. Por lo que se prefieren fármacos como el levetiracetam o el topiramato como tratamiento de segunda e incluso de primera línea ¹⁰. Estos han demostrado no favorecer la apoptosis neuronal y potenciar la acción neuroprotectora al inhibir cascadas de daño cerebral ³⁹.
- **Tratamiento farmacológico**: la hipotermia no hace necesario modificar las dosis de los fármacos con excreción renal, pero si se puede ver afectada en caso de insuficiencia renal. El metabolismo hepático se puede ver disminuido por la hipotermia, ya que el citocromo P450 depende de la temperatura para su funcionamiento y aumentar la vida media de algunos medicamentos (fentanilo, relajantes musculares) ^{10,14}.
- **Sedoanalgesia**: La sedación durante la hipotermia se utiliza atendiendo al estrés térmico y disconfort ocasionados en el RN (temblor, hipertonia flexora, hiperexcitabilidad). El opioide más utilizado es el fentanilo, pero al disminuir su aclaramiento es necesario reducir su dosificación ⁴⁰. Algunos autores plantean una sedación de forma sistemática a dosis bajas de todos los recién nacidos en tratamiento con hipotermia basándose en que el malestar del RN puede actuar en contra del efecto de la HT y la posible acción potenciadora de la neuroprotección de los opioides ^{5,41}. Sin embargo, su utilización sigue siendo controvertida al cuestionarse el riesgo-beneficio en el neurodesarrollo a largo plazo por lo que deben usarse con precaución a la espera de nuevas investigaciones al respecto ^{40,42,43}.
- **Pruebas de imagen**: monitorización con EEGa desde el ingreso, ecografía (Eco) transfontanelar en cuanto sea posible y repetir durante el tratamiento y RM cerebral ^{2,14,16}.

7.12.4. VALORACIÓN PRONÓSTICA

La evolución de cada paciente dependerá del grado de la encefalopatía, la presencia de convulsiones, coexistencia de afectación multiorgánica grave, etc. Estimar la gravedad de la afectación asfíctica y el pronóstico temprano de los neonatos tratados con HT supone un reto. Se dispone de distintas herramientas; sin embargo, las limitaciones individuales de cada una hace conveniente su utilización combinada ^{12,15,16,44}.

- **Escalas:** La escala de Apgar (**Anexo 1**), Samat o Thompson, entre otras, permiten una evaluación neurológica temprana del RN en el momento del parto, pero también pueden ser empleadas como herramienta pronóstica ^{12,14}. Un Apgar de 0-3 a los 5 minutos se asocia a un mayor riesgo de fallecimiento o deterioro del desarrollo, cada disminución de 1 punto a los 10 minutos aumenta el riesgo en un 45% y valores entre 0-2 a los 10 min fallecerán o presentarán discapacidad en un 76-82% de los casos ⁹.
- **Pruebas de laboratorio:** La acidosis metabólica es un criterio fundamental en la HT, refleja el grado de afectación asfíctica y su medición a lo largo del tiempo tiene un valor pronóstico. Tras la aplicación de hipotermia un agravamiento de la acidosis orienta a una lesión cerebral grave y niveles elevados de lactato con alteraciones en la RM a un empeoramiento del desarrollo neurológico ¹².

Existen diversos biomarcadores que reflejan daño hipóxico a distintos niveles, ya que en la AP suele existir afectación multiorgánica. Permiten identificar lesión de manera precoz y predecir el futuro neurodesarrollo: la lactato-deshidrogenasa, componentes del sistema inmunitario innato o marcadores cardiacos, entre otros (**Tabla 3**). En los últimos años se están desarrollando investigaciones para su estudio como herramienta pronóstica y/o como diana terapéutica ¹². En España su determinación es minoritaria ²⁸.

Tabla 3: biomarcadores de daño hipóxico-isquémico ^{12,16}.

ÓRGANO/SISTEMA AFECTADO	BIOMARCADOR
Hígado	Transaminasas: aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT) Fosfatasa alcalina Amoníaco
Cardiaca	Troponina cardíaca I y T Mioglobina Creatincinasa miocárdica Proteínas reguladoras de la interacción actina-miosina
Lesiones de sustancia gris central	Lactato deshidrogenasa
Marcadores neurológicos	Creatincinasa cerebral sérica Proteína S-100 Enolasa neuronal específica Marcadores urinarios Proteína ácida fibrilar glial Activina A Ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1
Sistema inmunitario innato	Interleucinas inflamatorias: IL; IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 e IL-10) Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) Factor de necrosis tumoral γ (TNF- γ)
Renal	Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina sérica Fracción de excreción de Na ⁺ / índice de insuficiencia renal β 2 microglobulina en orina

- **Pruebas electrofisiológicas:** El EEGa es útil en la valoración temprana del neonato susceptible de ser tratado con HT y en la monitorización durante el tratamiento, pero también se ha visto en múltiples estudios, como el metaanálisis reciente de Liu et al ⁴⁵, su función pronóstica. Las alteraciones en el trazado en niños tratados con hipotermia (anormalidad en la actividad de fondo, presencia de convulsiones, voltaje bajo, supresión de ráfagas, trazados planos) y alargamiento del tiempo que tarda en recuperarse se relaciona con un mal pronóstico (**Figura 6**) ^{44,46}. Es importante tener en cuenta que en los RN tratados con hipotermia se necesita una monitorización más prolongada para establecer el pronóstico; ya que los tiempos de normalización del trazado electroencefalográfico pueden alargarse en comparación a los de normotermia ^{7,10,12}.

También tienen función pronóstica los potenciales evocados (auditivos, visuales, somatosensoriales), pero aportan poca información adicional y su utilización no está tan extendida ^{7,12,14}.

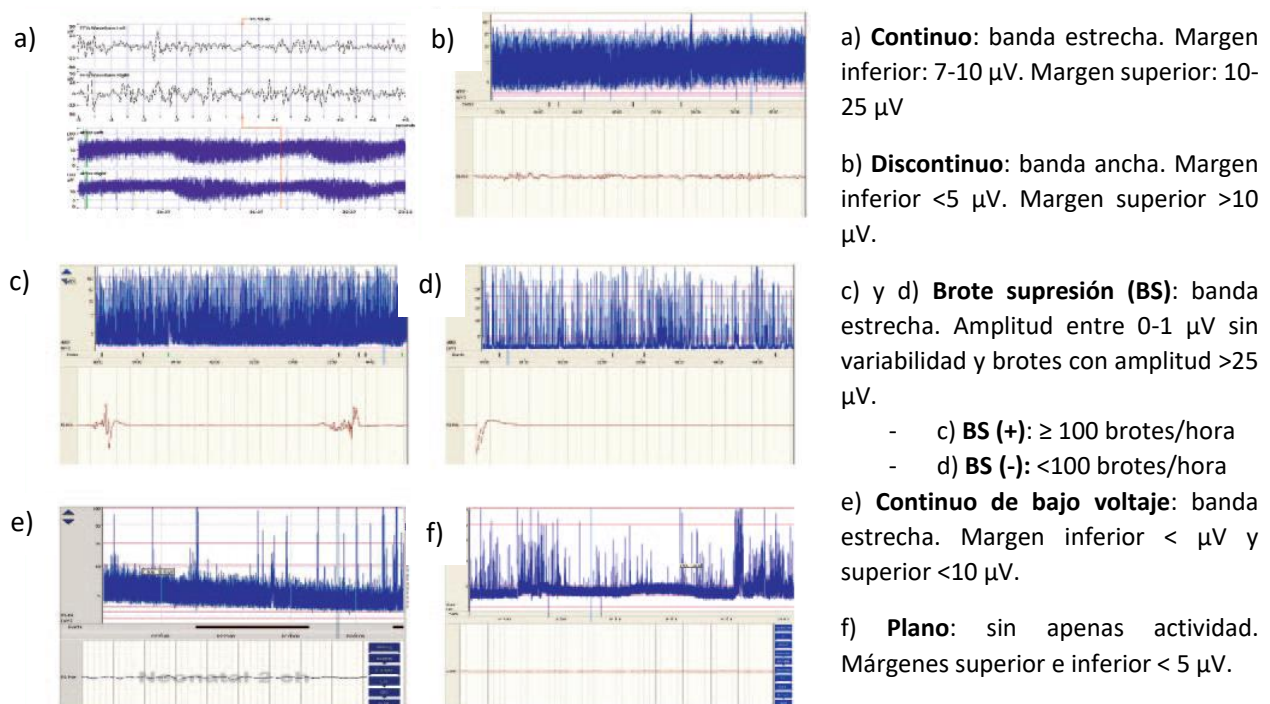


Figura 6: Patrones de trazado en electroencefalograma integrado por amplitud ^{14,37,47}. Tomada de: Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*. 2006; 7(2): e76-e87

- **Neuroimagen:**

- o **Ecografía craneal:** presenta limitaciones para valorar el pronóstico en las primeras horas de vida. En los primeros días se pueden encontrar y establecer la evolución de daños hipóxico/isquémico (edema cerebral, etc.) ^{7,10,12}.

- Ultrasonografía Doppler transfontanelar: es un método mucho más preciso. Mide la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) y la resistencia vascular (índice de resistencia [IR]). Un ↑VFSC, ↓índices de resistencia, ausencia de flujo diastólico y flujo diastólico invertido son alteraciones que van a predecir una mala evolución^{7,12}.
- Tomografía computarizada: Ha quedado relegada a segundo plano por el papel de la RM, más sensible y sin irradiar¹².
- Resonancia magnética: prueba de elección para valorar las lesiones neurológicas (localización, extensión, gravedad y patrón de la lesión); así como predecir el neurodesarrollo posterior de los RN con EHI. Tiene alto valor predictivo temprano en las 2 primeras semanas tras el parto^{44,45}. Se han desarrollado nuevas técnicas: *imágenes ponderadas por susceptibilidad*, que permite detectar hemorragia y calcificaciones; *espectroscopia de RM*, mide metabolitos, como los niveles de lactato/N-acetilaspártato, evalúa el efecto de la hipotermia y es predictor del neurodesarrollo posterior; o *imagen con tensor de difusión*, que también orienta al desarrollo del recién nacido^{7,12,46}. Es recomendable estudios evolutivos con RM que valoren la progresión de las lesiones neurológicas en relación a la edad¹⁰.

7.12.5. SEGUIMIENTO

Tras el alta todos estos niños han de seguir una atención continuada, integral e individualizada^{9,46}. Al alta se valorará la necesidad de posteriores evaluaciones clínicas neurológicas, estudios de neuroimagen y de neurofisiología. El seguimiento lo realiza un equipo multidisciplinar compuesto por neurología y neurodesarrollo, psiquiatría infantil, psicología y atención temprana que determinará las pruebas y tratamientos necesarios en cada paciente^{6,10,46}.

En muchos casos el control se realiza hasta los 2 años, pero debería plantearse el seguimiento hasta la edad escolar puesto que es cuando se detectan secuelas cognitivo-conductuales^{9,28,33}:

- A los 2 años: se lleva a cabo una evaluación del desarrollo mental y psicomotor (escala de Bayley II), valoración funcional motora gruesa y sensorial auditiva y visual¹⁰.
- A los 4 años: Clasificación de la parálisis cerebral SCPE y valoración funcional motora fina¹⁰.
- A los 6 años: valorar alteraciones del comportamiento y aprendizaje. Evaluar de manera global las secuelas y discapacidad¹⁰.

7.13. APLICACIÓN EN ESPAÑA

La HT se aplica en hospitales de tercer nivel con unidades de cuidados intensivos neonatales y se ha instaurado sin problema en la asistencia neonatal de nuestro país^{5,28}. En los últimos años el número de centros que la realizan ha aumentado, así como porcentaje de RN con EHI moderada-grave que reciben

HT (hasta un 88% en 2013) ^{11,48}. No se ha seguido un plan nacional para su implantación, sino que se han desarrollado diversos protocolos de atención integral al recién nacido con EHI ^{2,49}.

Tanto el manejo en las primeras horas de vida, como la aplicación de la hipotermia y el mantenimiento de la temperatura en rango terapéutico, se consigue de acuerdo con los estándares recomendados y constatando la seguridad del tratamiento ^{5,23}. Sin embargo, hay un reparto desigual en el número de equipos de enfriamiento entre comunidades autónomas y aunque la mayoría aplican neuromonitorización con EEGa, todavía hay centros que no disponen de él ^{11,28}. Además, sería necesario una mayor integración de los padres en el cuidado del RN; ya que la mayoría no lo cogen en brazos y se ha visto que en situación de estabilidad es seguro y puede favorecer la relación paterno-filial ^{28,49}.

7.14. TERAPIA COMBINADA

Aunque la hipotermia ha mejorado las tasas de supervivencia y morbilidad, la EHI sigue suponiendo un grave riesgo para estos neonatos, con una tasa del 45% de mortalidad o discapacidad en los tratados con hipotermia ^{48,18}. La demostración de múltiples mecanismos moleculares implicados en el desarrollo del daño neurológico hace que se planteen nuevas dianas terapéuticas, de las cuales algunas ya se encuentran en estudio ^{7,18}:

- **Eritropoyetina (EPO):** La hipoxia aumenta la secreción de EPO y sus receptores a nivel cerebral ²⁷. La EPO promueve el crecimiento y diferenciación neuronal (angiogénesis, oligodendrogénesis y neurogénesis) y tiene efecto neuroprotector, acción antiapoptótica neuronal (inducción genes antiapoptóticos), antiinflamatoria y antioxidante ^{18,19,27}. Se ha visto como a dosis altas asociada a hipotermia reduce indicadores de lesión encefálica y también en monoterapia ha demostrado mejor pronóstico en el neurodesarrollo ^{9,27}.
- **Alopurinol:** inhibe la enzima xantina oxidasa, actúa como quelante del hierro y secuestra radicales libres. Con capacidad para atravesar la placenta ^{3,18}.
- **N-acetilcisteína:** Interfiere en el estrés oxidativo con el secuestro de radicales libres y mantenimiento de la glutatión. Presenta capacidad para atravesar la placenta ^{3,18}.
- **Melatonina:** acción antioxidante, antiinflamatoria y antiapoptótica con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica ^{3,18}.
- **Células madre:** posible acción reparadora y regeneradora del tejido cerebral mediante la interacción con células del sistema inmune (inmunomodulación) y cerebrales, favoreciendo la producción de factores de crecimiento ¹⁸.
- **Xenón:** antagonistas de NMDA, podría reducir el glutamato, tener acción antiapoptótica y disminuir la lesión neuronal ^{3,50}.

8. CASO CLÍNICO

Se presenta un caso clínico ilustrativo del procedimiento descrito.

Recién nacida de 40 semanas de edad gestacional y 3.700g de peso. Tras nacimiento por cesárea de urgencia, debido a distocia fetal y riesgo de pérdida de bienestar fetal; presenta bradicardia, ausencia de esfuerzo respiratorio e hipotonía (Apgar 1/5/10 min de 1/3/5 respectivamente). Se inicia reanimación en paritorio con ventilación mecánica no invasiva, pero es necesario intubar y oxigenoterapia con presiones elevadas para conseguir recuperar la FC y SatO₂, persistiendo hipotonía. En la exploración destaca mala perfusión periférica, hipotonía generalizada, arreactiva, letárgica y abolición de reflejos del recién nacido. Al nacimiento pH de cordón 7,19, hiperglucemia (238 mg/dL) y acidosis mixta (pH: 6,78 PaCO₂: 98,1 mmHg HCO₃: 15 mmol/L EB: -22 mmol/L lactato: 11,3 mmol/L).

Atendiendo a criterios clínicos y analíticos se plantea sospecha diagnóstica de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada, se inicia hipotermia pasiva desde el nacimiento, monitorización hemodinámica, canalización de vía periférica e inicio de fluidoterapia. Se informa a los padres y se contacta con el hospital de referencia para traslado e inicio de hipotermia activa. Una vez es trasladada ingresa en UCI neonatal y se inicia programa de hipotermia con sistema de enfriamiento corporal servocontrolado.

Evolución:

- **Neurológico:** Se monitoriza la actividad cerebral con EEGa, trazado continuo con algún patrón discontinuo. No presenta crisis convulsivas. Perfusión de fentanilo las primeras 24h y bolos aislados posteriores durante hipotermia. Evolución favorable y exploración tras hipotermia sin alteraciones destacables. EEG: normal a las 24h de vida y control posterior a los 12 días de vida sin cambios. Potenciales evocados auditivos: respuesta de ambos oídos dentro de la normalidad. Eco cerebral: discreta hiperecogenicidad periventricular, sin signos de sangrado e IR reducido (0,5). RM: sin alteraciones patológicas.
- **Respiratorio:** Evolución favorable con ventilación asistida, FiO₂ 0,21 y descenso de presión tras 24h. Se extuba a los 2 días y pasa a presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) nasal. Finalmente, a los 10 días de vida se retira el soporte respiratorio y progresivamente va disminuyendo el estridor respiratorio.
- **Hemodinámico:** estable, sin precisar soporte inotrópico.
- **Digestivo-metabólico:** hiperglucemia al ingreso que se normaliza en las primeras horas. A las 24h de vida se inicia nutrición parenteral y aporte enteral desde el 8º día con adecuada tolerancia. A los 11 días de vida se retira nutrición parenteral y al alta tomas de 80cc por succión.

- Hematológico: hipoprotrombinemia al alta tratada con vitamina K y plasma en una ocasión. No precisa de otras transfusiones de hemoderivados.
- Infecioso: se inicia antibioterapia endovenosa con ampicilina + gentamicina. Ligeramente elevada la proteína C reactiva en las primeras 24h. A los 5 días se retira la antibioterapia con hemocultivo negativo y controles de frotis rectal negativos.

Finalmente, a los 19 días de vida se le da el alta con constantes estables, buena tolerancia enteral y curva ponderal de ganancia de peso ascendente, sin signos de dificultad respiratoria y estudios previos al alta completados. Se establecen controles posteriores en consultas de neonatología, neuropediatría, rehabilitación y atención temprana; así como, los habituales por el pediatra de atención primaria.

9. DISCUSIÓN

A lo largo de este trabajo se ha hecho una revisión y puesta al día de la hipotermia terapéutica, debido a la revolución que ha supuesto en el manejo del RN con EHI moderada-grave y la relevancia en su pronóstico. El caso clínico presentado permite ejemplificar el tema abordado, plasmando los aspectos teóricos expuestos con anterioridad a nivel de la práctica clínica diaria. A través de este caso se van a resaltar los aspectos más relevantes en la aplicación de HT, cuestiones de debate y posible mejora, nuevas líneas de investigación y el futuro en el tratamiento de la EHI.

En los últimos 10 años, ha ido creciendo significativamente, la implementación de la HT en los hospitales como tratamiento de elección en RN con EHI moderada-grave. Esto hace que sea necesario la elaboración de protocolos de actuación y programas de coordinación y comunicación entre los niveles asistenciales con el fin de establecer de forma sistematizada las acciones a llevar a cabo en los RN susceptibles de HT para conseguir una buena evolución ⁶.

Uno de los aspectos más importantes es identificar en un periodo de tiempo reducido aquellos recién nacidos susceptibles de ser incluidos en el programa de hipotermia. Actualmente, se dispone de herramientas, que además de facilitar el diagnóstico diferencial con otras encefalopatías no hipóxico-isquémicas, cuentan con valor pronóstico: escalas clínicas de gravedad (Sarnat, García-Alix), biomarcadores, estudios neurofisiológicos (EEG, EEGa) y pruebas de imagen (Eco, RM). Es fundamental extender la aplicación de estas pruebas formando a los profesionales en su utilización e interpretación; ya que todo RN con EHI debería tener acceso a ellas. Aunque la mayoría están ampliamente extendidas en las unidades de neonatología, como vemos en nuestra paciente, otras como los biomarcadores todavía no se utilizan de manera habitual en algunos servicios ²⁸. Se conocen y están en estudio diversos biomarcadores generados como respuesta a la agresión hipóxico-isquémica en sangre, suero y orina; su relación con el pronóstico a nivel general del RN y su papel como diana terapéutica ^{6,12,16}.

Por lo tanto, como ocurre en nuestra paciente, ante la sospecha de EHI se decidirá si el RN cumple criterios de inclusión en HT (**Tabla 4**).

Tabla 4. Comparación de los criterios de inclusión y el caso clínico.

CRITERIOS INCLUSIÓN	PACIENTE
RN \geq 35 semanas de edad gestacional	40 semanas de edad gestacional
< 6h de vida	<6h de vida
> 1.800g	3.700g
Encefalopatía moderada o grave	pH de 6,78 y déficit de bases de 22 mmol/L, Apgar a los 5 min de 3, necesidad de reanimación avanzada y clínica de encefalopatía
No anomalías congénitas	-
No indicado limitación de esfuerzos terapéuticos	-

Estos criterios se basan en los empleados en los ensayos clínicos donde se estudió la eficacia de la hipotermia; sin embargo, excluyen a numerosos pacientes (RN <35 semanas, con malformaciones congénitas, alteraciones cromosómicas, más de 6h de vida...). Uno de los aspectos a plantearse actualmente, una vez la hipotermia se ha instaurado como tratamiento estándar y hay una mayor experiencia en su utilización, es ampliar su aplicación a nuevos supuestos. Por ello, habría que plantear la puesta en marcha de estudios que investiguen la eficacia de esta terapia en RN que potencialmente podrían beneficiarse, pero que por los estrictos criterios de inclusión habían quedado fuera de los ensayos clínicos previos ⁵¹:

- **Recién nacidos con EHI leve:** Los RN con EHI leve no se incluyen en los protocolos de aplicación de la hipotermia terapéutica, ya que se consideraba que tenían una buena evolución a largo plazo. Sin embargo, estudios recientes han demostrado como en neonatos con EHI leve pueden producirse problemas en el neurodesarrollo y secuelas a largo plazo (diversos grados de discapacidad hasta en ¼ de los casos) ^{20,52,53,54}.

Hay que tener en cuenta que según se demuestra en el estudio de Saw et al ⁵², entre otros, en la práctica clínica alrededor de un 22% de los neonatos tratados con hipotermia presentan un grado leve de EHI ³⁴. La dificultad para diferenciar una afectación leve de moderada en la primeras horas, el miedo a las demandas, el hecho de que una afectación leve pueda desarrollar trastornos neurológicos a largo plazo y la seguridad en la aplicación de la hipotermia son los principales motivos. Este hecho hace más apremiante la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos específicos que valoren el beneficio de aplicar hipotermia en la EHI leve, así como establecer unos criterios generalizados que permitan identificar de forma estandarizada los casos leves ^{19,23,52}.

- **Más de 6 horas de vida:** La imposibilidad de algunos RN para acceder a hipotermia en las primeras 6h y la búsqueda de optimizar el momento de inicio del tratamiento ha hecho que se plantee la posibilidad de ampliar el periodo de actuación ⁹. A pesar de que algún estudio orientaba a su posible eficacia pasadas las 6h ²⁰, esta no ha podido ser demostrada en otros estudios, en los cuales no se han encontrado resultados beneficiosos significativos. Por ello, se ha de incidir en la identificación temprana e inicio de la hipotermia lo antes posible ^{3,13,19,55}.
- **Recién nacidos pretérmino con EHI:** La inmadurez del sistema nervioso central y complicaciones derivadas de la prematuridad como infecciones, tendencia a la acidosis, hipotonía y la necesidad de soporte respiratorio, dificultan el diagnóstico de EHI en los RN pretérmino ⁵⁶. No se tiene mucha información sobre la incidencia de la EHI en estos RN, pero según un estudio realizado en RN pretérmino de 32-36 semanas se estima que es de un 0,9% y un 58,33% con mala evolución ⁵¹. Los prematuros tienen una mayor susceptibilidad a complicaciones derivadas de la hipotermia,

como la hemorragia intracraneal o infecciones, por ello es necesario estudiar su seguridad en este grupo donde a nivel experimental en fetos animales se ha demostrado segura ^{51,56}. Tampoco se observaron efectos adversos derivados de la hipotermia en un estudio llevado a cabo en un pequeño grupo de prematuros con enterocolitis necrotizante avanzada y síndrome de disfunción orgánica múltiple ⁵¹.

- **Colapso postnatal (CPN):** Se entiende por CPN a una descompensación cardiorrespiratoria brusca en un RN aparentemente sano, durante los primeros 7 días de vida, que requiere una reanimación avanzada con presión positiva intermitente ⁵⁷. La incidencia es muy baja (0,03-0,05), pero es un evento potencialmente mortal y con riesgo de importantes secuelas neurológicas pudiendo la hipotermia mejorar el pronóstico de estos RN ⁵¹.
- **Accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal:** Actualmente no hay medidas neuroprotectoras específicas para el tratamiento del accidente cerebrovascular perinatal agudo, que supone la principal causa de parálisis cerebral en neonatos a término o pretérminos tardíos. Sin embargo, estudios en animales han demostrado como la hipotermia disminuye el tamaño del infarto y una mejor evolución tras la isquemia ^{51,53}.

La HT se aplica únicamente en hospitales de nivel III con UCI neonatal donde se pueda abarcar la complejidad asistencial del RN con EHI moderada-grave, puesto que la afectación hipóxico-isquémica es multiorgánica y debe manejarse de manera integral. Por ello, como nuestro caso, es frecuente que en el hospital de nacimiento no se disponga de hipotermia y el RN deba ser trasladado urgentemente al centro de referencia. Es fundamental la atención multisistémica continuada desde el paritorio, hasta finalizado el recalentamiento. En consecuencia, durante la atención inicial en el centro emisor y el transporte, se debe disponer del equipo y personal necesarios para el soporte, control de las complicaciones, monitorización y enfriamiento del RN ^{6,58}.

La HT ha demostrado ser segura y efectiva en el tratamiento de los RN con EHI moderada-grave y puede aplicarse mediante mecanismos de enfriamiento pasivo (apagar las fuentes de calor), como se hace inicialmente con nuestra paciente en el hospital de origen, o mediante un enfriamiento activo con equipos de hipotermia corporal total o selectivos de cabeza. A pesar de que ambos se han visto efectivos, el enfriamiento sistémico está más extendido, siendo más segura y eficaz la utilización de servocontrol de la temperatura, método utilizado en la HT de la paciente.

La hipotermia se lleva a cabo en 3 fases: enfriamiento, mantenimiento y recalentamiento. Durante todas ellas se deben atender múltiples aspectos, de los que cabe destacar los reflejados a continuación (**Tabla 5, Figura 7**).

Tabla 5: Atención integral del RN ^{2,6,16,23,69}

Temperatura	Apagar fuentes de calor. Monitorización T ^a rectal continua o cada 15 min.	T ^a : 34-35°C. (evitar hipertermia y T ^a <33,5°C)
Ventilación y oxigenoterapia	Monitorizar Sat O ₂ y FR	Sat O ₂ : 92-97%
	Soporte respiratorio Evitar hiperoxia e hipocarbía	Fi O₂: 21% Pa O ₂ : <100 mmHg PaCO ₂ : 40-50mmHg (evitar CO ₂ <25mmHg)
Hemodinámico	Monitorizar FC, TA y electrocardiograma.	Toma de constantes: cada 30-60 min TA media: 40mmHg
	Mantener TA y gasto cardíaco: ionotrópicos	Dopamina dosis (vía central): 5-10 µ/Kg/min. Dobutamina dosis (vía periférica): 5-10 µ/Kg/min.
	Control de la diuresis: sondaje vesical	Diuresis: ≈ 60mL día Perdidas urinarias: <0,5 cc/Kg/día
Metabólico	Evitar hipoglucemia	Glucemia: 70-100 mg/dL
	Control iónico	Ca: > 0,9 mmol/L Mg: > 1,6 mg/dL Na: 135-145 K: 3,5-4,5
Bioquímico	No administrar bolos de bicarbonato, ni de calcio. Control a los 30 y 60 min de vida: pH, gases, anión GAP, lactato, glucemia	
Fluidoterapia	Acceso venoso (central o si no es posible, periférico). Restricción de líquidos No administrar bolos de bicarbonato, ni de calcio	Aporte: <ul style="list-style-type: none"> • Líquidos: 50-60 cc/Kg/día • Dextrosa: 5-12 mg/Kg/min • Na: 2-3 mEq/Kg/día • Ca: 0,45-0,9 Na: 2-3 mEq/Kg/día • K: 1-3 Na: 2-3 mEq/Kg/día (según diuresis)
Coagulación	Hemograma y coagulación	
	Corregir anemia	Concentrado de hematíes: 15 cc/Kg
Sedación	Si precisa	Fentanilo: 1µ/Kg/h
	Control convulsiones	Fenobarbital (iv): 20 mg/Kg
Evaluación clínica	Reevaluación periódica encefalopatía. Establecer grado de afectación multiorgánica.	Cada 1h (primeras 6h)

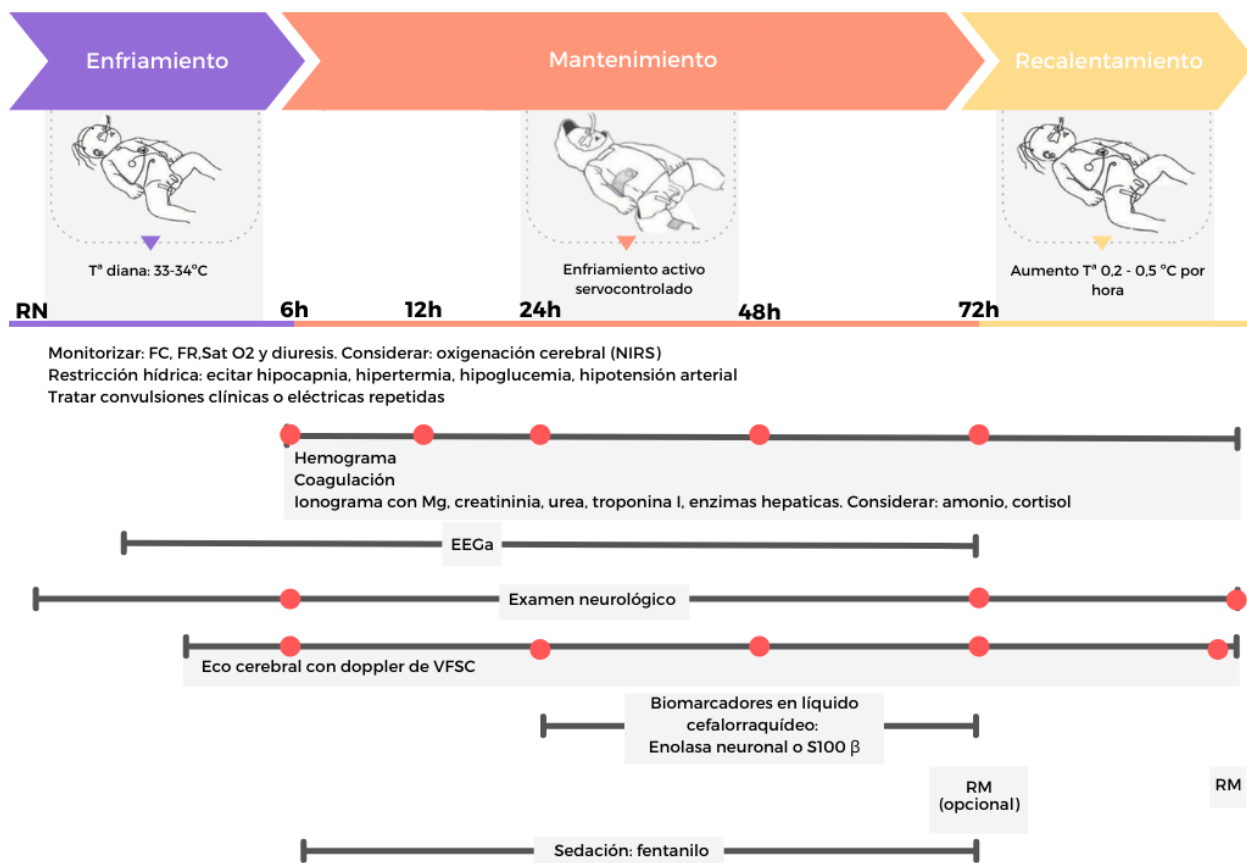


Figura 7: Manejo del del RN en HT ^{6,14}. Modificado de: *Castellanos MM, García-Alix A. Hipotermia terapéutica y neuroprotección en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Basso G, Jezabel M, coordinadora. Neurodesarrollo en Neonatología. Intervención ultratemprana en la Unidad de cuidados Intensivos Neonatales. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2016. p. 241-57*

Vemos que nuestra RN evoluciona de forma favorable durante el ingreso y finalmente es dada de alta con 19 días de vida. Es importante programar controles posteriores para advertir las repercusiones a medio-largo plazo que haya podido generar la agresión hipóxico-isquémica e iniciar una rehabilitación temprana que minimice las secuelas en el neurodesarrollo. El seguimiento debería hacerse por un equipo multidisciplinar hasta los 6 años, adaptándose de forma individualizada a cada caso.

Un aspecto que puede quedar en segundo plano debido a la urgencia que supone la HT es la relación con los familiares del RN. Es importante una buena comunicación con los padres en todo momento; de manera, que se establezca una relación de confianza y permita su mayor integración en el cuidado del niño. Los acontecimientos que se desarrollan desde el parto, hasta el tratamiento con HT, puede ser traumáticos para los padres; generando miedo, incertidumbre e impotencia. Se les debe mantener informados e implicarlos en la atención del RN, favoreciendo su participación en la toma de decisiones, el afrontamiento emocional y el establecimiento de vínculo paternal con su hijo. Uno de los aspectos más destacados por los padres es la separación física de su hijo; sin embargo, en situación de estabilidad se ha visto seguro que los padres puedan coger al niño durante el tratamiento de hipotermia favoreciendo la

relación paternofamiliar ^{28,49,60,61}. Además se dispone de una guía sobre la EHI y la HT para madres y padres con información y recomendaciones, incluida en la guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido del Ministerio de Sanidad y accesible vía online: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_535_EHI_AQUAS_paciente.pdf ⁶.

Como vemos, la HT se ha instaurado en las unidades de neonatología de los países desarrollados como tratamiento estándar de la EHI moderada-grave; sin embargo, en los países en vías de desarrollo no cuenta con una implantación extendida ⁶². Un estudio llevado a cabo en Latinoamérica por Domínguez-Dieppa et al, constató que hasta el 87% de los neonatos con EHI no fueron tratados con HT (solo el 15% de los casos de EHI moderada-severa) ³⁸. Esto es un dato importante, ya que la incidencia de EHI es mayor en los países más pobres, pudiendo beneficiarse en mayor medida de la HT. Aunque no se dispone de información clara de la prevalencia y evolución de la afectación hipóxico-isquémica en estos países, se estima que hasta el 25% de los neonatos presentan AP y más del 90% de los casos mundiales de EHI se producen en países con pocos recursos ^{6,63}.

La complejidad en la asistencia de los RN con EHI moderada-grave hace que tengan que ser atendidos en hospitales con UCI neonatal que disponga de la capacidad para aplicar HT y llevar a cabo una atención integral del RN ⁶. Esto hace necesario plantear alternativas terapéuticas en los países con recursos limitados, teniendo en cuenta que no disponen de los mismos medios tecnológicos, equipos médicos y capacidad económica para aplicar la HT con estándares de calidad para el RN ^{27,4}. Con este objetivo se han desarrollado dispositivos de enfriamiento pasivo, más fáciles de manejar y sin necesidad de electricidad constante, pero que consiguen mantener un enfriamiento adecuado. Junto con el desarrollo de protocolos y la formación del personal sanitario puede suponer una alternativa efectiva para mejorar la asistencia ^{62,63}.

Para terminar, hay que tener en cuenta que la evolución dependerá de múltiples factores a valorar de forma individual (la gravedad de la afectación hipóxico-isquémica, la afectación multiorgánica, etc.). Por ello, aunque el caso presentado la EHI fue moderada pudiendo influir en la buena evolución y menor número de complicaciones al tratamiento con HT, la EHI sigue siendo una entidad con una mortalidad y repercusión en el neurodesarrollo no desdeñable. Este hecho, hace que algunas de las principales líneas de investigación que están en marcha actualmente busquen desarrollar agentes neuroprotectores complementarios o alternativos a la HT: EPO, alopurinol, N-acetilcisteína, melatonina, células madre, gases nobles como el xenón, entre otros. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología del daño hipóxico-isquémico a nivel neurológico han servido de base para plantear la acción neuroprotectora de estos compuestos al interferir en la cascada bioquímica causante de la lesión cerebral.

Es por esto, que una de las principales perspectivas de futuro en el tratamiento de la EHI comprenden el estudio de estos agentes, el momento apropiado de administrarlos y la dosis óptima para utilizarlos en monoterapia o complementando a la HT ^{7,18}.

10. CONCLUSIONES

- La hipotermia terapéutica en la encefalopatía-hipóxico isquémica neonatal moderada-grave ha demostrado reducir la mortalidad y las secuelas graves; aunque no presenta beneficio clínico en todos los casos.
- La hipotermia terapéutica es una urgencia neurológica; ya que debe aplicarse en las 6 primeras horas de vida y precisa de coordinación entre los niveles asistenciales, iniciando medidas de enfriamiento pasivo hasta llegar al centro de referencia.
- Este procedimiento terapéutico se ha implementado en España en los últimos 10 años; aunque precisa mejorar en aspectos como la neuromonitorización, sedación y estandarización en la duración del seguimiento.
- Es necesario investigar otros agentes (eritropoyetina, alopurinol, n-acetilcisteína, melatonina, células madre, xenón) con potencial acción neuroprotectora complementaria o independiente a la hipotermia.
- Las nuevas perspectivas de la hipotermia terapéutica abarcan la adecuación en el transporte al hospital de referencia, la posibilidad de combinarla con otros tratamientos, la ampliación de los criterios de inclusión y la adaptación en países con recursos reducidos en donde hay una mayor incidencia de esta patología.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco D. Hipotermia terapéutica y medidas de neuroprotección. En: Moro M, Málaga S, Madero L, coordinadores. Cruz Tratado de pediatría. 11th ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014. p. 204-5
2. Arnaez J, Vega C, Garcia-Alix A, Gutierrez EP, Caserio S, Jimenez MP, et al. Programa multicéntrico para la atención integral del recién nacido con agresión hipóxico-isquémica perinatal (ARAHIP). *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(3): 172-82.
3. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(5): 449-59
4. 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. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0247229
5. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, Agut T et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(2): 88-97.
6. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido. Guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS
7. Vento M, García-Alix A. Asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Moro M, Málaga S, Madero L, coordinadores. Cruz Tratado de pediatría. 11th ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014. p. 195-203
8. García-Alix A, Martínez M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [consulta 15 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>
9. Thomas CW, Merhar SL. Encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson. Tratado de Pediatría. 21st ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 918-23
10. Blanco D, Garcia-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabanas F, et al. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(5): 341.e1-e20

- 11.** Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserio S, Moral MT, et al. Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(1): 12-23.
- 12.** 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*. 2020; 29(8): 1011-16
- 13.** Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. En: L.S. de Vries and H.C. Glass, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd ed. Lugar de publicación: Elsevier; 2019. p. 2017-37
- 14.** Castellanos MM, García-Alix A. Hipotermia terapéutica y neuroprotección en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Basso G, Jezabel M, coordinadora. *Neurodesarrollo en Neonatología. Intervención ultratemprana en la Unidad de cuidados Intensivos Neonatales*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2016. p. 241-57.
- 15.** Martínez J, Pazos MR, Martín A. Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. En: García A, Garía O, Arriola G, Martínez B, de Castro P, coordinadores. *Manual de Neurología Infantil*. 2^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014. p. 141-50
- 16.** Hansen AR, Soul JS. Asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR, editores. *Cloherty y Stark. Manual de neonatología*. 8^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. 762-82
- 17.** Moral Y, Robertson NJ, Goñi-de-Cerio F, Alonso-Alconada D. Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogenesis. *Rev Neurol*. 2019; 68(1):23-36
- 18.** Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(1): 59.e1-e7.
- 19.** 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*. 2019; 19(2): 2
- 20.** Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(6): 558-66
- 21.** Natarajan G, Pappas A, Shankaran S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin Perinatol*. 2016; 40(8): 549-55

- 22.** Packer CH, Hersh AR, Sargent JA, Caughey AB. Therapeutic hypothermia in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(5): 890-7
- 23.** Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, Lubian-Lopez S, Grupo de Trabajo ESP-EHI. Asistencia en España del recién nacido con asfisia perinatal candidato a hipotermia terapéutica durante las primeras seis horas de vida. *An Pediatr (Barc).* 2018; 89(4): 211-21.
- 24.** Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33(10): 696-705
- 25.** Escala García-Alix en la identificación y graduación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal [Internet]. Fundación Nene; 2021 [consulta 6 abril 2022]. Fundación Nene. Noticias. Disponible en: <https://www.neurologianeonatal.org/escala-garcia-alix-en-la-identificacion-y-graduacion-de-la-gravedad-de-la-encefalopatia-hipoxico-isquemica-perinatal/#prettyPhoto>
- 26.** Bustamante-Hervás C, Valverde E, Vega-Del-Val C, Schuffelmann S, Arnaez J. Concordancia interobservador del electroencefalograma integrado por amplitud en el neonato con asfisia perinatal. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2021 [consulta 6 de abril 2022]. DOI: 10.1016/j.anpedi.2021.01.014
- 27.** Liu TS, Yin ZH, Yang ZH, Wan LN. The effects of monotherapy with erythropoietin in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy on neurobehavioral development: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(5): 2318-26
- 28.** Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, Grupo de Trabajo ESP-EHI. Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España. *An Pediatr (Barc).* 2020; 9(5): 286-96.
- 29.** Sistema de enfriamiento para paciente de monitorización Kool-Kit® Neonate [Internet]. 2022 [consulta 27 abril 2022]. Disponible en: <https://www.medicalexpo.es/prod/gentherm-medical/product-68046-651343.html>
- 30.** Monitor y regulador de la temperatura neonatal Tecotherm Neo [Internet]. [consulta 27 abril 2022]. Disponible en: <https://www.medicalexpo.es/prod/inspiration-healthcare/product-76458-537421.html>
- 31.** Neonatology [Internet]. UK: Belmont Medical Technologies. [consulta 27 abril 2022]. Disponible en: <https://belmontmedtech.com/en-gb/neonatology>
- 32.** Sistema de manejo de temperatura Arctic Sun [Internet]. Louisville; 2015 [consulta 27 abril 2022]. Disponible en: <https://www.elhospital.com/temas/Sistema-de-manejo-de-temperatura-Arctic-Sun+107151>
- 33.** Olympic Cool-cap® [Internet]. Buenos Aires: Medix [consulta 27 abril 2022]. Disponible en: http://medix.com.ar/productos_detalle.php?id=37&idsub=

- 34.** MiraCradle® neonate cooler [Internet]. India: miracradle [consulta 27 abril 2022]. Disponible en: <https://miracradle.com/>
- 35.** Torre N, Maya S, Esclapés T, Sardà M, Rodríguez O, Martínez A, et al. Retos en la aplicación de la hipotermia terapéutica no servo-controlada durante el transporte neonatal en Cataluña. *An Pediatr (Barc)*. 2021; 95(6): 459-66.
- 36.** Fuentes-Ruiz JA, Lagares-Franco C, Rodríguez-Molina Ó, Cordero-Cañas E, Benavente-Fernández I. Valoración de la hipotermia terapéutica pasiva del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica que precisa traslado interhospitalario. *Rev Neurol*. 2015; 60(7): 303-8
- 37.** Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115 Supl 3: s38-s52.
- 38.** Cross JH. Neurodevelopmental effects of anti-epileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2010; 88(1): 1-10
- 39.** Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, Dlugos DJ, Clancy RR. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2011 Apr;26(4):465-70. doi: 10.1177/0883073810384263. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21233461; PMCID: PMC3082578.
- 40.** Natarajan G, Shankaran S, Lptook AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, Das A; NICHD Neonatal Research Network (NRN) Whole Body Hypothermia Subcommittee. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2018 Aug;38(8):1060-7
- 41.** Arca G, García-Alix A, Arnáez J, Blanco D; en nombre de HipoSEN. Sedación en los recién nacidos a término o casi a término con encefalopatía hipóxico-isquémica que requieren hipotermia terapéutica. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(1): 52-3
- 42.** Natarajan G, Lptook A, Shankaran S. Therapeutic hypothermia: how can we optimize this therapy to further improve outcomes? *Clin Perinatol*. 2018 Jun;45(2):241-55
- 43.** McPherson C, Frymoyer A, Ortinou CM, Miller SP, Groenendaal F; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;26(4):101264.
- 44.** Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F et al. Predictors of outcomes in hypoxic-ischemic encephalopathy following hypothermia: a meta-analysis. *Neonatology*. 2020; 117(4): 411-27

- 45.** Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic value of clinical tests in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020; 11: 133
- 46.** Glass HC. Hypoxic-ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies. *Child Neurology.* 2018; 24(1): 57-71
- 47.** Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews.* 2006; 7(2): e76-e87
- 48.** Boix H. ¿Estamos haciendo lo mejor por nuestros pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica? *An Pediatr (Barc).* 2016; 85(4): 220.
- 49.** Vega-del-Val C, Arnaez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Castañón L, Benito M, et al. Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2021 [consulta 10 marzo 2022]. DOI: 10.1016/j.anpedi.2021.07.008
- 50.** Htun Y, Nakamura S, Kusaka T. Hydrogen and therapeutic gases for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: potential neuroprotective adjuncts in translational research. *Pediatr Res.* 2021; 89(4): 753-59
- 51.** Gancia P, Pomero G. Therapeutic hypothermia in the prevention of hypoxic-ischaemic encephalopathy: new categories to be enrolled. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 4: 94-6
- 52.** Saw CL, Rakshasbhuvankar A, Rao S, Bulsara M, Patole S. Current practice of therapeutic hypothermia for mild hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol.* 2019; 34(7): 402-9.
- 53.** 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.* 2020; 174(1): 48-55
- 54.** Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome: a systematic review. *Early Hum Dev.* 2018;120: 80-87.
- 55.** Lupton AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318(16): 1550-60
- 56.** Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr Res.* 2009; 66(2): 222-9
- 57.** Jenik A, Rocca Rivarola M, Grad E, Machado Rea ES, Rossato NE. Recomendación para disminuir el riesgo de colapso súbito e inesperado posnatal. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(3): S107-17

- 58.** Macía J, Rodríguez M, Doñate M, García A, Peña S, Franco AI. Aplicación de hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal. Activación de “código hipotermia”. Revista Sanitaria de Investigación [Internet]. 2021 [consulta 27 abril 2022]. Páginas volumen Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/aplicacion-de-hipotermia-terapeutica-en-recien-nacidos-con-encefalopatia-hipoxico-isquemica-ehi-secundaria-a-asfixia-perinatal-activacion-de-codigo-hipotermia/>
- 59.** Rodríguez M. Encefalopatía hipóxica-isquémica y utilización de hipotermia terapéutica en el Hospital Universitario Miguel Servet. Revista Electrónica de Portales Medicos.com [Internet]. 2020 [consulta 27 abril 2022]; 15(13): 654. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/>
- 60.** Pilon B, Craig AK, Lemmon ME, Goeller A; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Supporting families in their child's journey with neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med. 2021; 26(5): 101278
- 61.** Craig AK, James C, Bainter J, Evans S, Gerwin R. Parental perceptions of neonatal therapeutic hypothermia; emotional and healing experiences. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020; 33(17): 2889-2896
- 62.** 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. 2021; 67(1): 1-6 (fmaa073)
- 63.** 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. 2021; 23(1): 30-4
- 64.** American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. Pediatrics. 2015 Oct; 136(4): 819-22

12. ANEXO 1: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ENCEFALOPATÍA EN EL RECIÉN NACIDO

Tabla 6: Diagnóstico diferencial de encefalopatía en el recién nacido ^{7,8}

	Antecedentes familiares	Antecedentes personales	Exploración física	Inicio de la disfunción orgánica	Disfunción multiorgánica
Encefalopatía hipóxico-isquémica	Sin interés	Pérdida de bienestar fetal Acidosis fetal: pH <7 Apgar a los 5 min <3 Fracaso respiratorio	Soplo tricúspideo	Precoz. Desde el nacimiento	Disfunción renal, pulmonar, cardíaca, hepática y gastrointestinal. Coagulopatía de consumo. SIADH.
Encefalopatía hemorrágica o traumática	Tratamiento anticonvulsivante de la madre. Enfermedades hemorrágicas familiares	Presentación anómala, parto acelerado o muy largo. Parto instrumental: fórceps o ventosa Extracción dificultosa	Petequias, equimosis, cefalohematoma, hematoma subgaleal. Deformación craneal al nacimiento. Sangrado umbilical o por venopunción	Súbita o rápidamente progresiva (<72h)	Anemización. Coagulopatía de consumo Shock hipovolémico (ocasionalmente)
Encefalopatía metabólica	Consanguinidad Hermanos anteriores fallecidos	Convulsiones fetales en hiperglucemia no cetósica y en dependencia de piridoxina Vómitos, pobre tolerancia, rechazo del alimento, hipoactividad	Rasgos dismórficos enoos, taquipnea-polipnea, hipo Orina de olor especial Nistagmo, flúter ocular y opsoclonos antes del coma Cataratas. HEpatomegalia	Periodo libre y posterior deterioro progresivo lento (días): letargia → estupor → coma	Trastornos respiratorios: hiperventilación por acidosis metabólica acusada o alcalosis respiratoria Hepatomegalia
Encefalopatía infecciosa	Sin interés o madre portadora de estreptococo del grupo B	Factores de riesgo infeccioso Lesiones herpéticas en genitales maternos	Hipoertermia o hipotermia Infecciones cutáneas, vesículas	Progresiva rápida (herpes) o lenta (bacteriana)	Las asociadas a sepsis, pero en general predominan los signos neurológicos
Encefalopatía por intoxicación	Sin interés	Administración de barbitúricos Anestésicos locales a la madre durante el parto	Sin hallazgos relevantes Marcas de punción en cuero cabelludo	Súbita o muy rápida precoz Desde el nacimiento	Ninguna Ninguna

SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH

Modificada de: Vento M, García-Alix A. *Asfíxia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica*. En: Moro M, Málaga S, Madero L, coordinadores. *Cruz Tratado de pediatría*. 11th ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014. p. 195-203

13. ANEXO 2: ESCALA DE SARNAT, ESCALA DE GARCÍA-ALIX Y TEST DE APGAR

Tabla 7: Escala de Sarnat. Estadios Encefalopatía Hipóxico-Isquémica ^{16,24}.

	ESTADO 1	ESTADO 2	ESTADO 3
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico u obnubilado	Estuporoso o coma
Control neuromuscular			
Tono muscular	Normal	Hipotonía leve	Flacidez
Postura	Ligera flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflejos de estiramiento	Hiperactivos	Hiperactivos	Disminuido o ausentes
Mioclónías segmentarias	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejos complejos			
Reflejo de succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Reflejo de Moro	Fuerte; límite bajo	Débil; incompleto; límite alto	Ausente
Oculovestibular	Normal	Hiperactivo	Débil o ausente
Tónico del cuello	Débil	Fuerte	Ausente
Función autonómica	Simpática generalizada	Parasimpática generalizada	Ambos sistemas deprimidos
Pupilas	Midriasis	Miosis	Variable; frecuentemente anisocoria; pobre reflejo fotomotor
Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Secreciones bronquiales y salivares	Escasa	Profusa	Variable
Movilidad gastrointestinal	Normal o disminuida	Incrementada; diarrea	Variable
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes; focal o multifocal	Raras (excepto descerebración)
Hallazgos electroencefalográficos	Normal (despierto)	Alterado Temprano: voltaje bajo, ondas delta y theta continuas. Tardío: patrón periódico (despierto); convulsiones focales o multifocales; punta-honda a 1-1,5 Hz	Anormal Temprano: patrones periódicos con fases isopotenciales Tardío: totalmente isopotencial
Duración	< de 24h	2 a 24 días	Horas a semanas
Evolución	Normal 100% aproximadamente	80% normal; anormal si síntomas de más de 5-7 días	50% fallecen; resto secuelas graves










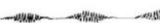





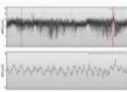
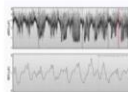




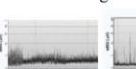
Tomada de: Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976; 33(10): 696-705

Tabla 8: Escala de García-Alix para la gravedad de la EHI (1994) ^{8,14}.

GRAVEDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Leve		
Alerta	Normal	
Tono muscular	Alterado: hipotonía global, > distribución proximal superior	
Respuestas motoras	Normales o ligeramente disminuidas	
Reactividad	Hiperexcitabilidad: tremor, ↑ROT y/o mioclonus	
Moderada	A	B
Alerta	Letargia o estupor	
Tono muscular	Alterado: hipotonía global, > distribución proximal superior	
Respuestas motoras	Disminuidas	
Reactividad	Reflejos primitivos alterados, ↓ROT	
Grave	A	B
Alerta	Estupor grave o coma	
Tono muscular	Alterado: hipotonía global	
Respuestas motoras	Ausente o estereotipadas.	
Reactividad	Reflejos primitivos ausentes	
	Convulsiones refractarias	
		Alteración del tronco cerebral

Modificada de: *García-Alix A, Martínez M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [consulta 15 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>*

Tabla 9: Escala actualizada de García- Alix para la gravedad de la EHI (2021) ²⁵.

RATING SCALE FOR NEONATAL ENCEPHALOPATHY (NE - RS)				
Alertness				
<i>Apply the stimuli with increasing intensity and leave enough time between stimuli to observe the infant's complete reaction</i>				
0	1	2	6	8
Wakes up without difficulty and keeps alert for more than 30 seconds	Wakes up with some difficulty to non-noxious stimuli. Alertness is slightly shortened	Difficulty in waking up to noxious stimuli. When awake stays alert for a few seconds (≤ 6 seconds)	Wakes up with great difficulty to noxious stimuli, quickly falls asleep	Not waking up to noxious stimuli
Posture (muscular tone)				
<i>Infant lying supine; look at the position of legs and arms</i>				
0	1	2	6	8
				
Adequate flexion and adduction of the limbs	Poor flexion and adduction in the upper limbs	Poor flexion and adduction in both upper and lower limbs	Severe hypotonia or tonic posture (non-sustained)	Flaccid or sustained tonic posture (decerebration or decortication)
Spontaneous motor activity				
<i>Without stimulating the infant, pay attention to the spontaneous movement pattern and whether it involves different parts of the body in different directions and speeds (complexity & variability), and if movements seem to be linked (fluidity)</i>				
0	1	2	6	8
Fluent, variable and complex movements	Fluent and variable but excessive tremor and startles	Decreased; monotonous with poor variability and complexity	Greatly diminished activity	Absence of activity or continuous tremor at rest
Motor response elicited by stimuli				
<i>Pay attention to the motor response following gradual stimuli</i>				
0	1	2	6	8
Vigorous, alternating limb movements	Normal motor response but few movements	Withdrawal movements involving more than only the stimulated limb	Withdrawal response involving only the stimulated extremity	Absent or stereotyped; can mimic decorticate or decerebrate posturing
Myotatic reflexes				
<i>Pay attention to the trigger threshold, the amplitude of the motor response, and the extension of the reflexogenic zone</i>				
0	1	2	6	8
 Patellar reflex; place the knee slightly bent and tap on the tendon.		 Adductor reflex; place a finger over the tendon and tap on it.		 Achilles reflex; tap a finger placed over the distal plantar surface of the foot.
Normal	Hyperactive	Hypoactive	Absent	—
Breathing Pattern				
0	1	2	6	8
Spontaneous (A) or Kussmaul (B)	—	Periodic breathing	—	Central hyperpnea (A), apneustic (B), Biot (C), ataxic (D) or apnea
A 				A 
B 				B 
				C 
				D 
Clinical seizures				
0	1	2	6	8
Absent	—	—	Single (≤ 1 /hour)	Repeated (> 1 /h) or status
Amplitude-integrated electroencephalographic seizures				
<i>Confirmation on raw EEG is mandatory to identify repetitive spikes or sharp-wave activity with a duration > 10 seconds</i>				
0	1	2	6	8
Absent	—	—	Single (≤ 1 /hr)	Repeated (> 1 /h) or status
				
Amplitude-integrated electroencephalogram background pattern*				
<i>Pay attention to the band pattern and the lower and upper margins of the amplitude (voltage) of the EEG activity</i>				
0	1	2	6	8
CNV. SWC	CNV. No SWC	Discontinuous voltage	Burst-suppression	Low voltage or flat trace
				

—, not applicable; CNV: continuous normal voltage; h: hour; SWC: sleep-wake cycling

*Continuous normal voltage: narrow band, continuous and variable activity with lower margin at $> 5\mu\text{V}$ and upper margin at $10-50\mu\text{V}$. Discontinuous voltage: wide band, discontinuous activity with variable lower margin at $< 5\mu\text{V}$ and upper margin at $> 10\mu\text{V}$. Burst-suppression: narrow band with amplitude at $< 5\mu\text{V}$ without variability and bursts with amplitude $> 25\mu\text{V}$. Continuous low voltage: narrow band with lower margin at $< 5\mu\text{V}$ and upper at $< 10\mu\text{V}$. Flat trace: isoelectric trace with both lower and upper margins at $< 5\mu\text{V}$. Sleep-wake cycling: smooth cyclic variations of the amplitude with periods of broader (quite sleep) and narrower (wakefulness or active sleep) bandwidth.

Tomada de: Escala García-Alix en la identificación y graduación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal [Internet]. Fundación Nene; 2021 [consulta 6 abril 2022]. Fundación Nene. Noticias. Disponible en: <https://www.neurologianeonatal.org/escala-garcia-alix-en-la-identificacion-y-graduacion-de-la-gravedad-de-la-encefalopatia-hipoxico-isquemica-perinatal/#prettyPhoto>

Tabla 10: Test de Apgar para evaluación del recién nacido ⁶⁴.

	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	< 100 lpm	≥ 100 lpm
Respiración	Ausente	Irregular, llanto débil	Llanto fuerte
Tono muscular	Flácido	Brazos y piernas ligeramente flexionados	Movimiento activo
Reflejo de irritabilidad	Ausente	Mueca	Mueca y tos o estornudo
Color	Azulado o pálido	Cianosis acra	Rosado completamente

Tomada de: *American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. Pediatrics. 2015 Oct; 136(4): 819-22*