

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

EFFECTOS COLATERALES DURANTE HIPOTERMIA CORPORAL SELECTIVA  
MODERADA EN ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA MODERADA Y  
SEVERA, EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
NEONATOLOGIA**

PRESENTA A:  
DR. LUIS AQUINO SANTIAGO

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
NEONATOLOGIA  
DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO

DIRECTOR DE TESIS  
DRA. GUADALUPE CORDERO GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS  
DRA. GUADALUPE CORDERO GONZÁLEZ

México, D.F.

2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

EFECTOS COLATERALES DURANTE HIPOTERMIA CORPORAL SELECTIVA  
MODERADA EN ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA MODERADA Y SEVERA,  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA "SIDRO  
ESPINOSA DE LOS REYES"



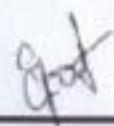
---

Dr. Enrique Afonso Gomez Sánchez  
Director de Educación en Ciencias de la Salud



---

Dra. Silvia Romero Malconado  
Profesor Titular del Curso



---

Dra. Guacalupe Cordero González  
Directora de Tesis



---

Dra. Guacalupe Cordero González  
Asesor Metodológico

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios que me dio los padres que tengo.**

**A mis padres, que me formaron y me inculcaron las bases.**

**A mi querida esposa, con la que inicio a formar un hogar.**

**A mi pequeño hijo, por ser mi motor para seguir adelante.**

**A mis hermanos, por la confianza, el cariño y su apoyo.**

**A mis maestros, por el día a día.**

## ÍNDICE

1. RESUMEN	5
<b>2.- MARCO TEÓRICO/ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
<b>3.- JUSTIFICACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>4.- OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>5.- DEFINICIÓN DEL UNIVERSO</b>	<b>15</b>
<b>7.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>16</b>
<b>8.- RESULTADOS</b>	<b>18</b>
<b>9.- DISCUSIÓN</b>	<b>20</b>
<b>10.- CONCLUSIONES</b>	<b>26</b>
<b>12.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>27</b>
<b>13.- ANEXOS</b>	<b>31</b>

---

## RESUMEN

**INTRODUCTION:** Moderate hypothermia both total or selective mode has shown a beneficial effect to significantly reduce mortality and / or neurological dysfunction in patients with moderate and severe hypoxic ischemic encephalopathy as demonstrated by recent randomized clinical trials and meta analysis published in the medical literature. However, the use of this therapy has not yet been widespread due among other things to use requires tertiary hospitals that have neonatal intensive care unit and a hypothermia protocol based on the type of device that count the hospital to deliver therapy.

Adequate training of health personnel involved in the management of moderate hypothermia due to the limited experience exists especially in developing countries like ours about the side effects that this therapy could bring needed.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, observational, descriptive study, with records of patients diagnosed with hypoxic ischemic encephalopathy moderate or severe, in the period May 2013 to May 2015, with gestational age of  $\pm 34$  SDG, who met criteria for moderate hypothermia according to the protocol of the Institute. Weight, weeks of gestation, hours of life at start hypothermia, mean and standard deviation of the heart rate is calculated, mean arterial pressure, blood glucose and calculates the average of serum electrolytes, liver enzymes, leukocyte levels, hemoglobin and platelets was collected. The presence or absence of sinus bradycardia, hypotension, hypoglycemia, hyponatremia, hypokalemia, as well as leucopenia, anemia or thrombocytopenia during moderate hypothermia (72 hours) is described. The need for additional ventilatory support was reported during treatment and the presence of seizure and need of pharmacology therapy.

**RESULTS:** A total of 10 patient records were found with a diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy, whether moderate or severe, of which 3 died during therapy with hypothermia, the pH of the average umbilical artery was 6.86 ( $\pm 0.15$ ). The presence of side effects in 7 patients who completed 72 hours of moderate hypothermia described. Sinus bradycardia and hypotension were the most frequent side effects at cardiovascular level, while at a hematological was thrombocytopenia, two patients requiring transfusion of platelet concentrates, hypokalemia metabolic level was the effect most frequently appearing in 4 patients, 6 of 7 patients (85.7%) had seizures and required management anticonvulsant.

**CONCLUSION.** The existence and implementation of a cooling program that considers the diagnosis and treatment of side effects of therapy must be guaranteed. Trained personnel required to implement cooling devices, as well as diagnostic resources of these side effects, the continuous monitoring of patient undergoing hypothermia and a multidisciplinary team able to handle the wide range of side effects that may occur during hypothermia

*Key word:* Moderate hypothermia, hypoxic ischemic encephalopathy, side effects.

## MARCO TEÓRICO

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa importante de daño neurológico agudo en el recién nacido a término o casi a término. Es un problema grave en todo el mundo ya que entre el 10 y el 60% de los neonatos mueren, y al menos en el 25% de los sobrevivientes se han detectado secuelas a largo plazo en el desarrollo neurológico<sup>1</sup>. Este impacto en la salud infantil, junto con las implicaciones sociales y legales asociadas a esta agresión perinatal, hacen que esta entidad constituya un importante problema socio-sanitario<sup>2</sup>.

Durante todo el siglo XX no hemos tenido ninguna aproximación terapéutica específica que permitiese prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la agresión cerebral hipóxico isquémica perinatal. Ello dio lugar a que en 2006 la Academia Americana de Pediatría considerase a la EHI como una de las frustraciones clínicas no resueltas en la medicina neonatal contemporánea.

El entendimiento de la fisiopatología que genera el daño cerebral durante la encefalopatía ha permitido el desarrollo de nuevas técnicas de neuroprotección. Estudios experimentales recientes han demostrado que la muerte neuronal ocurre en dos fases después de una lesión global hipóxica isquémica reversible. Si el insulto es grave es posible que exista una “muerte neuronal primaria” relacionada a la hipoxia celular con agotamiento de reservas altas de energía<sup>3</sup>. En esta fase un número determinado de neuronas pueden morir por necrosis celular durante la situación aguda. Tras la reperfusión tiene lugar una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro (fase latente), pero tras esta, el metabolismo puede deteriorarse otra vez (fase de fracaso energético secundario), lo que desencadena la muerte por necrosis y por apoptosis de los elementos celulares

neurales<sup>4</sup>. En modelos animales de agresión hipóxico-isquémica esta fase se caracteriza por la aparición de convulsiones, edema citotóxico, acumulación de aminoácidos excitatorios, génesis de radicales libres de oxígeno, alteración de la función mitocondrial y activación de mecanismos apoptóticos<sup>5</sup>. La magnitud del fracaso energético durante esta fase se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad ulterior y la alteración del crecimiento cerebral al año y los 4 años de edad. En los recién nacidos a término que presentan signos de hipoxia durante el parto y encefalopatía moderada o grave, los estudios de espectroscopia por resonancia magnética son coherentes con el modelo bifásico de muerte neuronal<sup>6</sup>. No se sabe exactamente cuando la serie de eventos que conducen a la muerte celular se vuelve irreversible, sin embargo, existe evidencia de que durante la fase latente o previa a la fase de deterioro secundario constituye una ventana efectiva de oportunidad para ofrecer la terapia de neuroprotección. Gunn y colaboradores demostraron en 1997, que la hipotermia moderada administrada a un grupo de ovejas sometidas a un episodio grave de isquemia cerebral, previno el edema citotóxico secundario y mejoró la recuperación electroencefalográfica, mientras que cuando la hipotermia se retrasó hasta justo antes de iniciar los eventos convulsivos solo se observó neuroprotección parcial; finalmente cuando se inició posterior a las crisis convulsivas no se observó protección histológica con el enfriamiento<sup>7</sup>.

Varios modelos experimentales en animales nacidos a término y prematuros han demostrado que la reducción de la temperatura del cerebro 2 ó 3 grados Celsius inmediatamente después de producirse una lesión hipóxico-isquémica, disminuye el gasto de energía, mejora las pruebas de rendimiento posteriores y/o reduce la pérdida neuronal<sup>5</sup>.

Existen varios mecanismos postulados por los que la hipotermia pueda resultar neuroprotectora, aunque la disminución del metabolismo cerebral parece ser principal (5% por cada grado de disminución de la temperatura). La hipotermia iniciada inmediatamente después de un evento de hipoxia-isquemia en lechones recién nacidos fue asociada con una disminución de niveles de aminoácidos excitatorios y una reducción del óxido nítrico y los radicales libres liberados en el cerebro. Además, iniciada precozmente en la fase latente posterior al insulto, prolonga el periodo de hipoperfusión tras la hipoxia isquemia, disminuyendo el daño cerebral. La preservación de la función mitocondrial es esencial para disminuir el daño cerebral secundario a un evento hipóxico isquémico; se ha demostrado que un enfriamiento prolongado en lechones y roedores preservó la producción de metabolitos de alta energía cerebral, sugiriendo que la preservación mitocondrial fue preservada por la hipotermia. En la fase latente precoz la hipotermia disminuye la actividad epileptiforme asociada a pérdida neuronal extensa del hipocampo mediada por glutamato, además reduce la amplitud pero no la frecuencia de las crisis convulsivas en la fase tardía de fallo energético secundario. Los efectos neuroprotectores de la hipotermia no parecen centrarse en la reducción de la liberación de excitotoxinas o reducir la sobrecarga de calcio relacionada a EHI, más bien se sugiere que el efecto crítico de la hipotermia es bloquear las secuelas intracelulares de la exposición a las excitotoxinas. La hipotermia puede atenuar el edema citotóxico secundario<sup>9</sup>.

Los principales mecanismos de daño neuronal involucrados en la fase latente incluyen la muerte celular programada, inflamación posisquémica y la actividad anormal de receptores excitatorios. En cuanto a la muerte celular programada se ha

reportado que la caspasa 3 reduce la muerte celular programada o apoptosis (principal forma de muerte neuronal en el cerebro inmaduro más que la muerte celular por necrosis). Este importante efecto puede ser debido a que inhibe la actividad de la caspasa-3, crítica en la ejecución de la apoptosis, tanto por la vía intrínseca (liberación desde la mitocondria de factores proapoptóticos), como en la apoptosis activada desde la cascada inflamatoria por citocinas e interleucinas (la llamada «vía extrínseca») de la muerte celular<sup>10</sup>. La lesión cerebral conduce a la activación de la cascada inflamatoria, con la liberación de citocinas e interleucinas, las cuales se cree exacerban el daño neuronal tardío mediante neurotoxicidad directa, inducción de la apoptosis por la vía extrínseca o promoviendo la diapédesis leucocitaria en el cerebro isquémico, se ha observado en estudios experimentales que el enfriamiento suprime múltiples aspectos de la respuesta inflamatoria. La amplia reducción de la respuesta inflamatoria puede ofrecer protección mitocondrial significativa<sup>11</sup>.

La hipotermia terapéutica procura bajar la temperatura de las estructuras cerebrales profundas vulnerables, los ganglios basales, a 32 a 34 grados Celsius<sup>12</sup>. Un modelo teórico del enfriamiento investigó la distribución de la temperatura dentro de la cabeza neonatal y encontró que la única situación que resultaba en una reducción significativa de la temperatura cerebral profunda era cuando se disminuía la temperatura corporal central a 34 grados Celsius, lo que implica que se necesita reducir la temperatura sistémica para lograr un enfriamiento cerebral profundo. El enfriamiento de todo el cuerpo depende de que las temperaturas corporal central y cerebral profunda sean similares<sup>13,34,35</sup>.

Los estudios recientes en animales y humanos recién nacidos concuerdan con la gran capacidad de rescate que tiene la hipotermia después de las lesiones hipóxico-isquémicas moderadas en lugar de las graves. Se necesitan tratamientos efectivos para la prevención de una deficiencia neurosensorial después de una asfixia en el periparto, así como para la reducción de la mortalidad asociada a dicha patología. El empleo cada vez más extendido de la hipotermia moderada en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica moderada a severa ha planteado la necesidad de protocolos de hipotermia en las unidades de cuidados intensivos en las que se emplea. Aún son escasos los estudios que han evaluado el comportamiento clínico de los niños enfriados o los efectos adversos que pudieran presentarse durante el enfriamiento, en parte debido a que se trata de una entidad que no debiera ser tan frecuente, además de que son pocos los centros hospitalarios de tercer nivel que cuentan con un dispositivo de hipotermia ya sea selectiva o total avalada para ofrecer dicha terapia, en México, no existen más de 10 dispositivos de enfriamiento selectivo distribuidos en todo el país.

La hipotermia parece ser una técnica segura y eficaz, sin embargo siempre es necesario tener presente la evolución clínica que el paciente pueda presentar durante la terapia. Al tratarse de una estrategia terapéutica de creciente uso para la neuroprotección en la encefalopatía hipóxico isquémica, es de vital importancia el conocimiento tanto de los beneficios como de los efectos secundarios que pudieran presentarse durante el empleo del mismo. Son pocos los estudios que han evaluado ya sea de forma retrospectiva o en ensayos clínicos aleatorizados los efectos secundarios asociados a la hipotermia moderada<sup>14,15</sup>. Estos efectos secundarios se

han descrito como transitorios y menos relevantes que el beneficio que ofrece la terapia de enfriamiento.

El estudio de los efectos secundarios a la hipotermia moderada en la encefalopatía hipóxica isquémica se ha descrito en los últimos 20 años en al menos 10 ensayos clínicos, la mayoría de estos ha optado por dividir dichos efectos en cardiovasculares, hematológicos, metabólicos, renales y hepáticos. En 1998 Alistair J. Gunn<sup>16</sup> y colaboradores estudian la seguridad de la hipotermia selectiva en un grupo de recién nacidos mayores de 37 semanas de gestación con evidencia de encefalopatía, 22 recién nacidos de término fueron aleatorizados, 10 controles, 6 con hipotermia leve y 6 con hipotermia moderada, ninguno de los pacientes presento bradicardia sinusal, hipotensión o arritmias, la trombocitopenia se presentó en 2 de los casos controles y en tres de los pacientes enfriados, la hipoglicemia fue observada en al menos una ocasión en 2 de los casos controles y en 5 de los pacientes enfriados, en este estudio todos los pacientes cursaron con falla renal aguda, a pesar de tratarse de una muestra pequeña los autores concluyeron que la hipotermia era una terapia segura, sentando las bases para el desarrollo de estudios multicéntricos de hipotermia selectiva para la encefalopatía hipóxica isquémica en los recién nacidos de término. En 2003, M. Akisu<sup>17</sup> y colaboradores reportan un ensayo clínico aleatorizado con una muestra de 28 pacientes, todos recién nacidos de término, el objetivo principal era demostrar que la hipotermia leve disminuía el incremento de factor activador de plaquetas en pacientes sometidos a hipotermia leve, de forma secundaria se reportaron complicaciones o efectos adversos tanto en la población control como la población sometida a hipotermia, entre los efectos secundarios descritos se encontraban bradicardia severa, arritmia cardiaca,

hipotensión, falla renal, hipoglicemia, presencia de sepsis, niveles de leucocitos y niveles de plaquetas, ninguno de los parámetros anteriores al ser comparados entre los casos controles y los sometidos a hipotermia mostraron diferencias estadísticamente significativa, sólo la frecuencia cardiaca mostró una diferencia estadísticamente significativa hacia abajo para los pacientes sometidos a hipotermia, con una frecuencia cardiaca media de  $100 \pm 15$  para los pacientes enfriados.

En 2005 se publican dos ensayos clínicos aleatorizados que evalúan los resultados de la hipotermia moderada en pacientes con Encefalopatía Hipóxico Isquémica además de evaluar la seguridad del tratamiento. El primero de ellos encabezado por Peter D Gluckman y Denis Azzopardi<sup>18</sup> se trata de un estudio multicéntrico cuyo objetivo primario fue demostrar que la hipotermia cerebral puede mejorar los resultados en el neurodesarrollo a los 18 meses en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica moderada a severa. Este estudio empleo como dispositivo de hipotermia selectiva el Olympic Medical Cool Care System, aprobado por la FDA y evaluó los principales efectos adversos descritos durante la hipotermia moderada; en este sentido el estudio solo reportó la presencia de edema debajo del casco como efecto adverso transitorio de relevancia, mencionando además a la bradicardia sinusal y a la hipoglucemia transitoria como un efecto fisiológico del enfriamiento que no compromete al paciente. En ese mismo año, otro estudio multicéntrico fue publicado por Eicher<sup>19</sup>, en la segunda parte de dicho estudio se determina la seguridad de la hipotermia moderada en la encefalopatía neonatal; se trata de una muestra de 65 pacientes de los cuales 32 fueron sometidos a hipotermia moderada durante 48 horas y el resto se mantuvieron en normotermia,

los efectos adversos estudiados fueron mas comunes en la población sometida a hipotermia, se reportaron la presencia de bradicardia y frecuencias cardiacas más bajas en los pacientes sometidos a hipotermia, mayor dependencia a vasopresores, tiempos de protrombina alargados, cuenta plaquetaria baja y mayor necesidad de transfusiones ya sea plasma o plaquetas, sin embargo estos efectos adversos fueron manejados con intervenciones menores.

Finalmente en 2008 Shankaran (NICHD)<sup>20</sup>, 2010 el neo.n.Euro RCT<sup>21</sup> y en 2011 el estudio ICE<sup>22</sup>, publican sus resultados sobre el beneficio neuroprotector de la hipotermia moderada en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica además, de la seguridad de dicha intervención en el recién nacido afectado. Todos estos estudios se incluyen en un metaanálisis publicado en 2013 por Jacobs<sup>23</sup> en la librería Cochrane bajo el título de enfriamiento para recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica; se incluyeron once ensayos clínicos controlados con 1505 recién nacidos los cuales fueron sometidos a hipotermia moderada (33-34°C), demostrando una reducción de muerte o discapacidad neurológica mayor entre los sobrevivientes al evaluarlos entre 18 y 24 meses de edad (RR 0.75, IC 95% 0.68 - 0.83) y mortalidad (RR 0.75 IC 95% 0.64-0.88), además los autores concluyeron que existen efectos adversos que generalmente son transitorios y no requieren de intervenciones mayores.

## **JUSTIFICACIÓN:**

Tras la introducción de la hipotermia moderada selectiva, existe la necesidad de describir el comportamiento clínico de los pacientes sometidos a dicha terapia, lo que permitirá evaluar la necesidad de mayor capacitación al personal de salud involucrado o agregar parámetros de vigilancia en el protocolo de hipotermia de nuestro instituto.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica durante la hipotermia corporal selectiva.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

A. Identificar las modificaciones en los parámetros clínicos y paraclínicos de los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica durante la hipotermia selectiva.

Describir parámetros cardiovasculares, hematológicos, metabólicos y renales.

B. Describir los parámetros clínicos y paraclínicos antes, durante e inmediatamente posterior al enfriamiento corporal selectivo en pacientes con diagnósticos de encefalopatía hipóxico isquémica.

### **TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

El presente es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

## **DEFINICIÓN DEL UNIVERSO**

Expedientes escritos de recién nacidos mayor o igual a 34 semanas de gestación con diagnóstico de Encefalopatía moderada a severa, que fueron sometidos a hipotermia corporal selectiva en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", en el periodo comprendido de mayo de 2013 a mayo de 2015.

### **CRITERIOS:**

- INCLUSIÓN.
- Expedientes electrónicos de recién nacidos mayor o igual a 34 sdg con diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico Isquémica de ambos sexos, que cumplieron criterios para ser incluidos en el protocolo de hipotermia selectiva del Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo de mayo de 2013 a mayo 2015.
- EXCLUSIÓN
- Expedientes que en el momento del estudio se encuentren incompletos en relación a las variables a analizar.
- Expedientes de pacientes quienes a pesar de diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico Isquémica, no cumplan criterios para hipotermia corporal selectiva, según el protocolo del Instituto.
- ELIMINACIÓN
- Expedientes de pacientes quienes iniciaron enfriamiento corporal selectivo pero que no concluyeron las 72 horas de enfriamiento por cualquier motivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de recién nacidos mayor o igual de 34 semanas de gestación con diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico Isquémica del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”. En el periodo comprendido de mayo de 2013 a mayo de 2015.

Se realizó una hoja de recolección de datos y una tabla de datos que incluyeron las características generales de la población en estudio, además de variables clínicas cualitativas y cuantitativas asociadas a efectos colaterales durante la hipotermia corporal selectiva moderada.

Se calcularon medias y desviaciones estándar de las variables cuantitativas, mientras que las variables cualitativas se describieron a manera de porcentaje.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Se realizó la observación, descripción y análisis de los datos dividiéndose en variables cualitativas (ordinal o nominal, dicotómicas y politómicas), así como cuantitativas continuas como se presenta a continuación.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Niveles de plaquetas durante el enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media
SDG al nacimiento	Cuantitativa continua	Plaquetas < 100 mil	Cualitativa nominal dicotómica
Peso al nacimiento	Cuantitativa continua	Niveles de glucosa durante el enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media
Apgar a los 5 minutos	Cuantitativa discreta	Hipoglicemia < 47 mg/dl	Cualitativa nominal dicotómica
Vía de nacimiento	Cualitativa nominal dicotómica	Niveles de Sodio sérico durante enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media
Ph arteria umbilical	Cuantitativa continua	Sodio sérico < 130 mEq/L	Cualitativa nominal dicotómica
Estadio de Sarnat al iniciar hipotermia	Cualitativa ordinal politómica	Niveles de Potasio sérico durante enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media
Edad de inicio de enfriamiento en horas	Cuantitativa discreta	Potasio sérico < 3.5 mEq/L	Cualitativa nominal dicotómica
Frecuencia cardiaca durante el enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media.	TGO > 200	Cualitativa nominal dicotómica
Bradycardia (fc < 80 x' por 15 minutos)	Cualitativa nominal dicotómica	TGP > 100	Cualitativa nominal dicotómica
TAM durante el enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media	Soporte ventilatorio antes de enfriamiento	Cualitativa nominal dicotómica
HIPOTENSIÓN (TAM < 40 mm de Hg)	Cualitativa nominal dicotómica	Fase ventilatoria antes de enfriamiento	Cualitativa ordinal politómica
Uso de inotrópicos	Cualitativa nominal dicotómica	Soporte ventilatorio al finalizar enfriamiento	Cualitativa nominal dicotómica
Días de inotrópicos	Cuantitativa discreta	Fase ventilatoria al finalizar enfriamiento	Cualitativa ordinal politómica
Niveles de leucocitos durante el enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media	Presencia de CC clínica	Cualitativa nominal dicotómica
Leucopenia	Cualitativa nominal dicotómica	Dx de CC por MAP	Cualitativa nominal dicotómica
Necesidad de transfusión de CE	Cualitativa nominal dicotómica	Uso de anticonvulsivo	Cualitativa nominal dicotómica
Uresis horaria durante enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media	Niveles de creatinina sérica durante enfriamiento	Cuantitativa continua con cálculo de media
Oliguria durante enfriamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Creatinina mayor a 1 durante enfriamiento	Cualitativa nominal dicotómica

SDG: Semanas de gestación; TAM tensión arterial media; CE: Concentrado eritrocitario; CC crisis convulsiva; MAP monitor de amplitud integrada.

## RESULTADOS:

Se analizaron los datos de 10 pacientes, de los cuales 8 fueron del sexo masculino y 2 fueron del femenino, con una media de edad gestacional de 38.2 ( $\pm 1.3$ ). El peso promedio de la población seleccionada fue de 2.8 kg ( $\pm 0.5$  kg), cabe mencionar que dentro de los criterios de ingreso a hipotermia en el protocolo del Instituto se incluyen solo pacientes con edad gestacional mayor o igual a 34 semanas de gestación (SDG) y peso mayor o igual a 1.8 kg. En cuanto a las características de la población al nacimiento se observó que 9(90%) de los 10 nacimientos fueron por vía abdominal; la puntuación media de Apgar a los 5 minutos fue de 4 ( $\pm 2$ ); el pH sanguíneo promedio de la arteria umbilical fue de 6.86 ( $\pm 0.15$ ); el tiempo de inicio de la hipotermia tras el nacimiento de 4.8 horas ( $\pm 0.9$  h). La resolución por vía abdominal fue por mucho la más frecuente, la puntuación de Apgar debiera ser menor o igual a 3 a los 5 minutos o a 5 a los 10 minutos, según diversos protocolos de enfriamiento sin embargo, solo es uno de las tres opciones que plantea el protocolo del Instituto en los criterios fisiológicos de ingreso a hipotermia, otro de ellos es el pH el cual deberá ser menor o igual a 7.0 en la gasometría arterial de cordón umbilical del paciente, en nuestro caso se observó un pH promedio de 6.86 ( $\pm 0.15$ ); todos los pacientes cursaban con datos clínicos de encefalopatía, de los cuales 7 (70%) se clasificaron como Sarnat estadio II (encefalopatía moderada) y 3 (30%) con Sarnat grado III (encefalopatía severa). Una vez decidido el ingreso a hipotermia selectiva el tiempo promedio de inicio fue menor a 6 horas de vida (4.8  $\pm 0.9$  h). En la tabla 1 se presentan dichos datos.

Para la evaluación de los efectos colaterales estos se presentan por aparatos o sistemas, es importante mencionar que del total de pacientes seleccionados, se

presentaron tres defunciones, por lo que no se incluyeron en el análisis de efectos colaterales, ya que no completaron las 72 horas de hipotermia selectiva. En el caso de los efectos cardiovasculares se recolectaron las frecuencias cardiacas horarias de cada paciente durante las 72 horas que duró el enfriamiento, calculándose el promedio, que fue de 106 latidos por minuto ( $\pm 8$ ); de los 7 pacientes estudiados 3 (42.8%), cursaron con al menos un evento de bradicardia (definida como frecuencia cardiaca menor a 80 latidos por minuto) en algún momento del enfriamiento; se observó una tensión arterial media de 53 mm de Hg ( $\pm 10$ ), sin embargo 4 (57%) de los 7 pacientes cursaron en algún momento del enfriamiento con hipotensión (TAM  $< 40$ ); 2 pacientes (28%) requirieron de uso de inotrópicos para estabilizar las tensiones arteriales con una media de días de uso de 4.5 días. A nivel hematológico se observó la presencia de leucopenia (definida como cifra de leucocitos totales menores a  $5.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) en algún momento del enfriamiento en solo 1 de los 7 pacientes, se calculó la cifra media de leucocitos totales durante el enfriamiento en  $12.6 \times 10^3/\text{mm}^3 (\pm 2.7)$ ; ninguno de nuestros pacientes cursó con anemia, el promedio de hematocrito fue de 49.1% ( $\pm 5.0$ ); 4 de 7 pacientes cursaron con niveles de plaquetas menores a 100 mil, dos de los cuales se trataron, sin embargo la media de niveles plaquetarios durante el enfriamiento fue de 146 mil ( $\pm 59$  mil). A nivel metabólico se evaluó el comportamiento de la glucosa sanguínea durante el enfriamiento, solo 1 de los pacientes cursó con hipoglicemia (definida como la presencia de glucosa  $< 40$  mg/dl), la glucemia media durante el enfriamiento fue de 143 mg/dl ( $\pm 46$ ); 2 de los 7 pacientes evaluados cursaron con hiponatremia (Na sérico  $< 130$ ), con una media de Na sérico en la población de 139 mEq/L ( $\pm 12$ ); 4 (57.1%) de los pacientes tuvieron en algún momento del enfriamiento hipocalcemia

(K sérico menor a 3.5 mEq/L), reportándose una media de 4.1mEq/L ( $\pm 0.5$ ); solo 2 de los pacientes cursaron con incremento transitorio de las transaminasas durante la hipotermia (TGO >200, TGP >100). A nivel ventilatorio, se observó que 5(71.4%) ameritaron soporte ventilatorio (Fase I, puntas nasales, casco cefálico; Fase II CPAP burbuja, VNF; fase III ventilación mecánica), solo uno de ellos se encontraba en fase III antes de iniciar la hipotermia, 1 en fase II y 3 en fase I, los restantes no requerían de soporte ventilatorio; al finalizar la hipotermia 5 de los 7 pacientes aún requería de soporte ventilatorio, dos en fase III, uno en fase II y 2 en fase I, además 4(57.1%) de los pacientes requirieron de mayor soporte ventilatorio durante el enfriamiento. A nivel neurológico, 6 (85.7%) requirieron de manejo anticonvulsivo; el diagnóstico de crisis convulsivas se hizo clínico en 5 pacientes de los 7 pacientes con el monitor de amplitud integrada.

## **DISCUSIÓN:**

Tras la publicación de múltiples ensayos clínicos aleatorizados en los que se demostró que la hipotermia moderada produce un efecto neuroprotector y disminuye la mortalidad en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica moderada a severa secundaria a asfixia, el empleo de dicha estrategia ha ido en incremento. Sin embargo, una vez demostrado su beneficio en la reducción de los efectos en el neurodesarrollo y/o la mortalidad en estos pacientes surge la necesidad de observar y describir cuales son los efectos colaterales asociados a esta terapia. Queda claro que el empleo de esta estrategia terapéutica requiere de hospitales de tercer nivel en los que el personal médico de la unidad de cuidados

intensivos se encuentre capacitado para ofrecer dicho tratamiento. Los estudios publicados recientemente se han enfocado principalmente a los beneficios de la hipotermia corporal, dejando en la mayoría de las ocasiones a los efectos colaterales como parte de los resultados secundarios. Se debe considerar que estos estudios fueron realizados en unidades hospitalarias bajos estrictos protocolos de manejo y con personal altamente capacitado para el manejo de la encefalopatía hipóxico isquémica. En México, como en la mayoría de los países de América Latina, el empleo de la hipotermia corporal selectiva aún es novedoso, basta con mencionar que no existen más de 10 dispositivos de enfriamiento selectivo en todo México, por eso es importante que en cuanto se vayan obteniendo datos con respecto a la evolución clínica de los pacientes bajo hipotermia sean analizados.

De nuestra población al presentar las características generales de la población destaca el predominio del sexo masculino sobre el femenino, las semanas de gestación promedio de los pacientes sometidos a hipotermia fue de 38.2. A pesar de que el protocolo de hipotermia de nuestro Instituto establece como límite inferior las 34 SDG para ser candidato a hipotermia, solo uno de los 10 pacientes estudiados era de 35 SDG. Eso podría explicar en parte el hecho de que la media del peso de la población estudiada sea por arriba de 2.5 kg, considerando que el peso mínimo para ingresar a hipotermia selectiva es de 1.8 kg. La puntuación de Apgar promedio a los 5 minutos de la población estudiada fue menor a 5, en este sentido no existe un consenso con respecto al punto de corte para este parámetro ya que mientras algunos autores la consideran como criterio de ingreso a hipotermia cuando este es menor a 3 a los 5 minutos, otros la consideran menor a 5 a los 10 minutos, este último es como se establece en el protocolo de hipotermia de nuestro

Instituto, sin embargo esta puntuación solo forma parte de una de las opciones del segundo criterio de inclusión, donde además se considera a la gasometría arterial de cordón umbilical como otra opción a valorar. Se observó un pH de arteria umbilical promedio de 6.86 ( $\pm 0.15$ ). De los pacientes incluidos en el estudio el 70% cursaba con una encefalopatía moderada y 30% con una encefalopatía severa, llama la atención que de las encefalopatías severas solo una sobrevivió y las otras dos fallecieron; 30% de la población que se había incluido en el protocolo de hipotermia falleció por lo que no se incluyeron en la descripción de los efectos colaterales durante las 72 horas de hipotermia.

De los efectos colaterales observados, a nivel cardiovascular los meta análisis recientes de los ensayos de hipotermia han documentado únicamente a la bradicardia sinusal como una respuesta fisiológica a la hipotermia<sup>23,13,24,25</sup>, en nuestra población este efecto se presentó en algún momento del enfriamiento en el 42%. La hipotensión ha sido otro efecto colateral descrito en diversos estudios durante la hipotermia corporal, sin embargo, en los meta análisis recientes se ha descrito que no existe un efecto significativo de la hipotermia en la presencia de hipotensión<sup>2</sup> (definida como una TA media menor a 40 mm de Hg) o en la necesidad de agentes inotrópicos<sup>22,26</sup>. Aunque la hipotensión fue la morbilidad mas frecuente reportada en los registros del ensayo de enfriamiento TOBY en Reino Unido<sup>27</sup>, en nuestra población, la hipotensión se presentó en el 57% de los neonatos y 2 de ellos requirieron de manejo inotrópico. Durante la hipotermia, disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno, el gasto cardíaco y la frecuencia cardiaca (se disminuyen 14 latidos /minuto por $^{\circ}$  C de descenso de temperatura entre 37-33  $^{\circ}$ C, siempre y cuando el paciente no se encuentre en situación de hipovolemia, estrés, anemia o

dolor). La reducción en el gasto cardiaco obedece a la disminución de las necesidades de oxígeno por el descenso en el metabolismo energético durante la hipotermia<sup>28</sup>. En nuestra población, el promedio de la frecuencia cardiaca observada fue de 106 latidos por minuto. Una frecuencia cardiaca menor a 80 por minuto debe sugerir un exceso de enfriamiento, mientras que una frecuencia cardiaca por arriba de 120 por minuto debe considerarse como un signo de estrés térmico<sup>1</sup>.

En cuanto a los efectos a nivel hematológico, no se observaron alteraciones a nivel de la serie roja, reportándose el hematocrito dentro de rangos normales, otro parámetro evaluado fueron los niveles de leucocitos totales, los cuales reportaron en promedio de  $12634 \times \text{mm}^3$ , considerándose dentro de parámetros normales, solo un paciente cursó con leucopenia (leucocitos totales menor a  $4000 \times \text{mm}^3$ ). Las alteraciones en la coagulación se han descrito en pacientes asfixiados, la hipotermia por sí misma no parece deteriorar aún más esta afección, cuando se mantiene la temperatura en los objetivos establecidos por los protocolos. En el meta análisis presentado por Jacobs en 2013<sup>23</sup>, se observó un incremento estadísticamente significativo de la trombocitopenia en el grupo con hipotermia, con un número necesario para causar daño de 17; en ese mismo estudio tras analizar 8 estudios no se mostró un efecto estadísticamente significativo en la coagulopatía; en nuestra población la plaquetopenia fue frecuente, presentándose en 57.1%, requiriendo de transfusión de concentrados plaquetarios el 28.5%. Tampoco se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo en la disfunción hepática definida como la elevación de las enzimas hepáticas en 6 ensayos analizados<sup>23</sup>. En nuestro caso solo un paciente mostro un incremento transitorio de la TGO y uno más presentó incremento transitorio de la TGP.

Los efectos colaterales a nivel metabólico se describieron como presencia o no de hipoglicemia (definida como glicemia menor a 47 en alguna medición durante las 72 horas de enfriamiento). Tras la agresión hipóxico-isquémica, la producción de energía en forma de ATP depende exclusivamente de la glucólisis y no de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, el aumento de la actividad glucolítica hace que las reservas de glucosa puedan depletarse con facilidad. Por ello, existe un alto riesgo de hipoglucemia en las horas iniciales tras la agresión. El promedio de las glicemias documentadas durante el enfriamiento en nuestros pacientes fue de 143 mg/dl, solo un paciente presentó en algún momento del enfriamiento hipoglicemia. Dado el aumento de la gravedad de la lesión neurológica durante la EHI asociado a la hipoglucemia las cifras de glucemia se deben mantener en el rango normal-alto (70-120 mg/dl)<sup>29</sup>. La hiponatremia se presentó en 2 de los 7 pacientes en hipotermia, mientras que el promedio de sodio sérico de la población durante el enfriamiento fue de 139 ( $\pm 12$ ). Un incremento en el volumen intravascular puede conducir a un mayor riesgo de hiponatremia<sup>30</sup>; por lo que en aquellos pacientes en los que se presente hiponatremia, una mayor restricción hídrica se podría considerar. Se ha demostrado que la hipotermia produce un cambio a nivel del potasio intracelular<sup>31</sup>, por lo que el K<sup>+</sup> se debe mantener en rango «normal bajo» durante la fase de mantenimiento de la hipotermia, ya que una corrección agresiva de los niveles de K<sup>+</sup> pueden provocar hiperpotasemia en el recalentamiento por salida de K<sup>+</sup> intracelular. De la población estudiada 4 de los 7 pacientes cursó en algún momento del enfriamiento con hipokalemia, sin embargo el promedio de potasio sérico de la población fue de 4.1 ( $\pm 0.5$ ).

A nivel ventilatorio se documentó la necesidad de mayor soporte ventilatorio tras la hipotermia selectiva en 4 de los 7, uno de los cuales se encontraba en oxígeno ambiental al iniciar el enfriamiento, Es importante evitar la alcalosis por hipocapnia, ya que disminuye el flujo sanguíneo cerebral, altera el transporte de oxígeno, puede afectar a algunas enzimas dependientes del pH y además parece que disminuye el umbral para el inicio de crisis convulsivas<sup>32</sup>.

Finalmente a nivel neurológico se observó la presencia o ausencia de crisis convulsiva durante la hipotermia y la necesidad de manejo anticonvulsivo. El diagnóstico de crisis convulsiva se pudo hacer de forma clínica o a través del monitor de amplitud integrada. 6 de los 7 pacientes, mismos que recibieron manejo anticonvulsivo durante e incluso después de la hipotermia. Diversos autores han informado que el riesgo de convulsiones se incrementa durante la fase de recalentamiento y que estos ataques a menudo son subclínicos por lo que la relevancia del monitor de amplitud integrada continuo en esta etapa es crítica <sup>14,33</sup>.

## **CONCLUSIONES:**

Si bien el objetivo principal de la hipotermia moderada es el de mejorar los resultados del desarrollo neurológico de los lactantes con antecedente de asfixia, el conocimiento de los efectos colaterales a nivel de diversos órganos y sistemas se hace necesario para la mejora general de los resultados. Se requiere de personal capacitado en la implementación de los dispositivos de enfriamiento, así como de recursos diagnósticos de estos efectos colaterales, de la monitorización continua del paciente sometido a hipotermia y de un equipo multidisciplinario capaz de manejar la amplia gama de efectos colaterales que pudieran presentarse durante la hipotermia. Debe garantizarse la existencia y ejecución de un programa de enfriamiento que considere el diagnóstico y tratamiento de los efectos colaterales de la terapia. El uso cada vez mayor de la hipotermia moderada en el tratamiento de la Encefalopatía Hipóxico isquémica moderada a severa debe hacer considerar a los centros que cuenten con ella en la necesidad de participar en la evaluación comparativa nacional e internacional de los resultados a corto plazo y de los efectos colaterales durante el enfriamiento, para facilitar los esfuerzos de mejora continua en la calidad de la atención. El Instituto Nacional de Perinatología es de las instituciones de salud pioneras en el empleo de esta estrategia terapéutica a nivel nacional por lo que se deberá continuar con la recolección de los datos de los pacientes sometidos a hipotermia y así como evaluaciones periódicas de los resultados, lo que podrá servir de guía para otros centros hospitalarios que comiencen a utilizar a la hipotermia moderada como estrategia neuroprotectora en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica moderada a severa.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application. *An Pediatr (Barc)* 2011 Nov; 75(5): e1-e20.
- 2.- García-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxico isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un «código hipotermia». *Evid Pediatr* 2010; 6: 27-28.
- 3.- Thoresen M, Penrice J, Lorek A, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995; 37: 667-670.
- 4.- Edwards AD, Yue X, Squier MV, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1193-1199.
- 5.- Tooley JR, Satas S, Porter H, Silver IA, Thoresen M. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol* 2003; 53: 65-72.
- 6.- Lorek A, Takei Y, Cady EB, et al. Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994; 36: 699-706.
- 7.- Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997; 99: 248-256.
- 8.- Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 513-530
- 9.-Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 Oct; 15(5): 287-292
- 10.- Edwards AD, Yue X, Cox P, et al. Apoptosis in the brains of infants suffering intrauterine cerebral injury. *Pediatr Res* 1997; 42: 684-689.
- 11.- Edwards AD, Yue X, Cox P, et al. Apoptosis in the brains of infants suffering intrauterine cerebral injury. *Pediatr Res* 1997; 42: 684-689.
- 12.-Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 Oct; 15 (5): 238-246.

13.-Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet?. *BMC Pediatr* 2007 Sep; 5: 7-30.

14.-Thoresen M. Supportive Care During Neuroprotective Hypothermia in the Term Newborn: Adverse Effects and Their Prevention. *Clin Perinatol* 2008 Dec; 35(4): 749–763

15.-Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 Oct; 15(5): 270-275.

16.-Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective Head Cooling in Newborn Infants After Perinatal Asphyxia: a Safety Study. *Pediatrics* 1998 Oct; 102 (4 Pt 1): 885-692

17.- M. Akisu, A. Huseyinov, M. Yalaz, H. Cetin, Ni. Kultursay. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2003 Jul; 69(1): 45–50.

18.-Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet* 2005 Feb 19-25; 365(9460): 663–670

19.-Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulseley TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM, Sankaran K, Yager JY. Moderate Hypothermia in Neonatal Encephalopathy: Safety Outcomes. *Pediatr Neurol* 2005 Jan; 32(1): 18-24.

20.-Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13; 353(15):1574-1584.

21.-Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Walsh M, Goldberg RN, Higgins RD, Das A; NICHD Neonatal Research Network. Outcomes of Safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled Trial of Whole-Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2008 Oct; 122(4): e791-798

22.-Battin MR, Thoresen M, Robinson E, Polin RA, Edwards AD, Gunn AJ; Cool Cap Trial Group. Does Head Cooling With Mild Systemic Hypothermia Affect Requirement for Blood Pressure Support?. *Pediatrics* 2009 Mar; 123(3);1031-1036.

- 23.-Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2013, Issue 1.Art.No.:CD003311.DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
- 24.- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161: 951-958.
- 25.- Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. Semin Fetal Neonatal Med 2015 Apr;20(2):97-102.
- 26.-Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R; neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. Pediatrics 2010 Oct; 126(4): e771-e778
- 27.- Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al., UK TOBY Cooling Register. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK analysis of national data. PLoS One 2012;7:e38504
- 28.- Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. Ann Intern Med 1978;89:519-27
- 29.- Gottron FJ, Ying HS, Choi DW. Caspase inhibition selectively reduces the apoptotic component of oxygen-glucose deprivation-induced cortical neuronal cell death. Mol Cell Neurosci 1997;9:159-169
- 30.- Prempunpong C, Efanov I, Sant'anna G. The effect of the implementation of therapeutic hypothermia on fluid balance and incidence of hyponatremia in neonates with moderate or severe hypoxic-ischaemic encephalopathy. Acta Paediatr 2013 Nov;102(11): 507-513.
- 31.- Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. Int Care Med 1983;9: 275-277.
- 32.- Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 2011;158: 752e58
- 33.- Battin M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. Pediatrics 2004; 114:1369
- 34.-Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, Zhou CL, Du LZ, Cao Y, Yang Q, Wang LS; China Study Group. Selective Head Cooling with Mild Systemic Hypothermia after Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A

Multicenter Randomized Controlled Trial in China. *J Pediatr* 2010 Sep;157(3):367-72.

35.-Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, Wright IM, Kirpalani HM, Darlow BA, Doyle LW; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011 Aug;165(8):692-700.

## ANEXOS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	
Número de pacientes (n)	<b>10</b>
Género	
Masculino (%)	<b>9 (90%)</b>
Femenino (%)	<b>1(10%)</b>
Semanas de Gestación (SDG ± DS)	<b>38.2 (± 1.3)</b>
Peso en gramos (g ± DS)	<b>2886 g (±500.5)</b>
Apgar a los 5 minutos	<b>4.2 (±2.1)</b>
pH de Arteria Umbilical ( +/- DS)	<b>6.86 mmde Hg (±0.15)</b>
Horas de vida al iniciar hipotermia (h ± DS)	<b>4.8 (±0.9 h)</b>
Clasificación de Sarnat	
Estadio II	<b>7 (70%)</b>
Estadio III	<b>3 (30%)</b>
Sobrevivientes	<b>7(70%)</b>
Defunciones	<b>3 (30%)</b>

TABLA 2 EFECTOS COLATERALES (n= 7)	
EFECTO	Número de pacientes que presentaron el efecto en algún momento del enfriamiento
<b>1.- CARDIOVASCULARES</b>	
Bradycardia sinusal (FC <80 x')	3 (42.8%)
Hipotensión (TAM <40 mm de Hg)	4(57.1%)
Uso de Inotrópico	2(28.5%)
<b>2.- HEMATOLÓGICOS</b>	
Leucopenia	0
Anemia	0
Plaquetopenia (plqt < 100000 x mm <sup>3</sup> )	4 (57.1%)
Transfusión de hemoderivados	2(25.5%)
<b>3.- METABÓLICOS</b>	
Hipoglicemia (< 40 mg/dl)	1 (14.2%)
Hiponatremia (Na sérico <130 mEq/L)	2 (28.5%)
Hipocalcemia (K sérico < 3.5 mEq/L)	4 (57.1%)
TGO > 200	1 (14.2%)
TGP >100	1 (14.2%)
<b>4.- VENTILATORIO</b>	
Necesidad de SV al iniciar hipotermia	5 (71.4%)
Mayor SV al finalizar hipotermia	4 (57.1%)
<b>5.- NEUROLÓGICO</b>	
Presencia de crisis convulsiva	6 (85.7%)
Uso de anticonvulsivo	6(85.7%)
TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; SV: soporte ventilatorio.	

