



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/10.14295/rp.v55i3.234



Originales

Eventos adversos de la hipotermia terapéutica en neonatos con encefalopatía hipóxico - isquémica en una unidad de cuidado intensivo neonatal

Juan G. Barrientos^a, Mónica Gómez^b, Astrid Pérez^c, Juan S. Parada^d, Laura Zapata^e, Laura Villamil^f

a. Magíster en Investigación Socio Sanitaria. Médico. Escuela de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. juan.barrientos@upb.edu.co

b. Especialista en enfermería pediátrica. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia. monicam.gomez@upb.edu.co

c. Especialista en enfermería pediátrica, Universidad Pontificia Bolivariana. Universidad CES. aperezll@ces.edu.co

d. Médico. Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Juan.parada@upb.edu.co

e. Especialista en administración de servicios de salud. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia. lauracr.zapata@upb.edu.co

f. Especialista en enfermería pediátrica. Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. lauvi_82@hotmail.com

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 26 de septiembre de 2020

Aceptado: 15 de agosto de 2022

Editor adjunto

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Asfixia Neonatal

Encefalopatía por Hipoxia

Hipotermia

Evento Adverso

Seguridad.

R E S U M E N

Antecedentes: La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es la expresión clínica neurológica más grave posterior a un evento centinela que haya propiciado una asfixia perinatal. El manejo de esta entidad se realiza con técnicas neuroprotección, como la hipotermia terapéutica (HT) la cual no está exenta de eventos adversos (EA). Dichos EA son preocupación permanente por los programas de seguridad del paciente neonatal. Se busca caracterizar los neonatos con EHI y los EA que se presentan durante la HT en una unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN). **Métodos:** estudio observacional descriptivo de neonatos con EHI sometidos a HT en una UCIN entre 2011 a 2015. **Resultados:** se incluyeron 58 neonatos. La edad materna fue en promedio de 25 años (rango de 21 a 33) con edad gestacional promedio de 38 (rango de 37 a 39) semanas; sus comorbilidades más frecuentes fueron los trastornos hipertensivos y diabetes gestacional. Las comorbilidades materno-perinatales más frecuentes fueron el expulsivo prolongado, aspiración de meconio y complicaciones de placenta y cordón umbilical. Durante las 72 horas de HT, los EA más frecuentes presentados fueron bradicardia, convulsiones, hemorragias, lesiones en piel y alteraciones hematológicas. **Conclusión:** Se identificaron EA como hemorragias, lesiones dermatológicas, trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación e hipotermia excesiva. La bradicardia se consideró como incidente.

*Autor para correspondencia. Juan Sebastián Parada Zuluaga
Correo electrónico: juan.parada@upb.edu.co

Las convulsiones clínicas posteriores al inicio de la HT no se pueden atribuir sin una mejor caracterización clínica. La frecuencia de los eventos descritos fue similar a la literatura. La HT como tratamiento neuroprotector requiere educación y capacitación del personal de atención primaria y de las UCIN en transporte neonatal; en los efectos de la hipotermia terapéutica, hipotermia excesiva, hipertermia y el manejo de estas.

Adverse events of therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy in a neonatal intensive care unit

A B S T R A C T

Keywords:

Asphyxia neonatorum

Brain hypoxia

Hypothermia

Adverse events

Safety

Background: Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is the most severe clinical neurological expression after a sentinel event that has led to perinatal asphyxia. The management of this entity is treated with neuroprotection techniques, such as therapeutic hypothermia (HT), which is not exempt from adverse events (AE). These AEs are a permanent concern for neonatal patient safety programs. We seek to characterize neonates with HIE, and AEs present during HT in a neonatal intensive care unit (NICU). **Methods:** a descriptive observational study of neonates with HIE who underwent HT in a NICU between 2011 and 2015. **Results:** 58 neonates were included. Maternal age was an average of 25 years (range 21 to 33), with an average gestational age of 38 (range 37 to 39) weeks; their most frequent comorbidities were hypertensive disorders and gestational diabetes. The most frequent maternal-perinatal comorbidities were prolonged expulsion, meconium aspiration, and placenta and umbilical cord complications. During the 72 hours of HT, the most frequent AEs presented were bradycardia, seizures, hemorrhages, skin lesions, and hematological alterations. **Conclusions:** AEs were identified as hemorrhages, skin lesions, thrombocytopenia, prolonged coagulation times, and extreme hypothermia. Bradycardia was considered an incident. Clinical seizures after the initiation of HT cannot be attributed without better clinical characterization. The frequency of the events described was like the literature. HT as a neuroprotective treatment requires education and training of primary care and NICU staff in neonatal transport, especially in their effects of therapeutic hypothermia, extreme hypothermia, hyperthermia, and their management.

Introducción

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) se produce como consecuencia de la privación de oxígeno al cerebro, sea por hipoxia arterial, por isquemia cerebral o por la concurrencia de ambas situaciones (1,2). La EHI genera trastornos en el neurodesarrollo, que incluyen alteraciones en los órganos de los sentidos como déficit visual, déficit auditivo severo, retraso psicomotor, espasticidad y pérdida de la motricidad (3,4). Esta entidad ocurre aproximadamente en 1 a 3 neonatos por cada 1 000 nacidos vivos en el mundo (5), siendo la EHI clínicamente significativa (moderada-severa) hasta en el 0.49 por cada 1 000 en Europa (6). Más del 95 % de las muertes por asfixia perinatal y encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) ocurren en países de ingresos bajos y medios (7). La mortalidad por asfixia perinatal en Bogotá, D.C. (Colombia) representa el 6.4 % de la mortalidad neonatal temprana, pudiendo ser mayor en territorios rurales del país (8).

La EHI cursa con una serie de reacciones bioquímicas adversas, como el aumento de neurotransmisores, producción excesiva de radicales libres, incremento del calcio intracelular, estimulación de mediadores inflamatorios y mensajeros químicos que propician la apoptosis celular. Respecto las manifestaciones clínicas, corresponde a un síndrome neurológico manifestado desde el nacimiento, caracterizado por dificultades para iniciar o mantener la respiración, alteraciones en el tono mus-

cular, en el estado de alerta y en la excitabilidad, con o sin convulsiones. Los criterios que se deben cumplir para el diagnóstico de la EHI se clasifican en antecedentes prenatales y manifestaciones en los primeros días de vida; el primero comprende: a) estado fetal no tranquilizador o aparición de un episodio centinela inmediatamente antes o durante el parto, o distocia durante el periodo expulsivo, b) depresión neonatal (Apgar de 5 a los 5 minutos o pH 7.0 en muestras de sangre umbilical en los primeros minutos de vida o necesidad de reanimación avanzada) (1,6,9).

El dictamen de EHI sólo es aplicable al recién nacido a término o cercano a término, dado a diferencias en el compromiso anatómico cerebral de acuerdo a la edad. El fenómeno hipóxico isquémico en el neonato a término o cercano a término afecta la circulación crítica (corteza y subcortical) causante de síntomas encefalopáticos. Por otro lado, la lesión anatómica en neonatos prematuros es de localización periventricular, expresándose como leucomalacia periventricular (10). Los órganos más afectados en el neonato como resultado de esta agresión son el pulmón, corazón y cerebro (11).

De acuerdo a su gravedad, la EHI se clasifica en leve, moderada y severa. La EHI leve no conlleva ningún riesgo de mortalidad ni de desarrollo de discapacidad, mientras que los grados moderado y severo se asocian a una importante morbimortalidad neonatal y alto riesgo de discapacidad significativa a largo plazo. La EHI puede ser manejada con hipotermia terapéutica (HT), manejo farmacológico, o ambos.

El manejo farmacológico consiste en medicamentos que disminuyen el estrés celular (coadyuvantes en la HT) como los analgésicos, sedantes y anticonvulsivantes. El fenobarbital mejora los resultados a largo plazo al administrarse concomitantemente con hipotermia en las primeras tres horas, logrando disminución de infartos cerebrales y ampliación de la ventana de oportunidad para los recién nacidos (12,13). La morfina reduce los signos de dolor, las concentraciones plasmáticas de cortisol y noradrenalina, pero no mejora los resultados neuronales. Los sedantes como el propofol y remifentanilo no tienen evidencia para su uso en el recién nacido, sin embargo han demostrado disminuir el temblor favoreciendo la termogénesis.

Hasta el año 2008 se inició el uso de tratamientos no farmacológicos validados para la EHI, como la HT (9,14). En las últimas décadas se ha investigado en la fisiopatología de la EHI con el objetivo de intervenir en las diferentes vías que conducen al daño cerebral. Con la aplicación de la HT, el neurotransmisor glutamato, los radicales libres y la síntesis de óxido nítrico son suprimidos, se reduce el lactato y la alcalosis cerebral, y se preserva la energía cerebral. Por lo tanto, la EHI entre moderada y severa constituye la población diana para esta terapia neuroprotectora (6,12).

La HT leve (temperatura $>34.5^{\circ}\text{C}$) podría incluso suprimir la activación de las células de la microglía, reteniendo la actividad fagocítica e inflamatoria que caracteriza a esta entidad patológica (9,15,16), aunque existen reportes de aplicación de HT a neonatos con clasificación leve de EHI sin tener reducción significativa de muerte o discapacidad (17). Los desencadenantes identificados como eventos catastróficos centinela, aumentan de forma significativa la probabilidad de aplicación de HT en los neonatos, como el prolapso de cordón umbilical (OR = 14; IC-95 % [3-72]), abruptio de placenta (OR = 17; IC-95 % [7-44]) y ruptura uterina (OR = 130; IC-95 % [11-1477]) (18).

A lo largo del tiempo se ha logrado demostrar que la HT es una intervención eficaz y segura para reducir la mortalidad, la discapacidad (19) y mejorar el desarrollo neurológico en recién nacidos con EHI moderada a severa (20,21), siendo la única terapia neuroprotectora para los recién nacidos con este diagnóstico. A pesar de su éxito, los neonatos con EHI moderada a severa continúan teniendo un riesgo de 30 al 70 % de muerte o discapacidad significativa (22), riesgo elevado de coeficiente intelectual inferior al normal y mayor necesidad de servicios educativos especializados a los seis y siete años de edad (23). Dentro de las variables predictivas en la efectividad de la hipotermia se encuentran la acidosis, necesidad de reanimación, grado de encefalopatía, Apgar, convulsiones y refractariedad de las convulsiones. La presencia de convulsiones antes de iniciar la terapia de enfriamiento es el principal factor de mal pronóstico neurológico, así como el requerimiento de soporte inotrópico y alteración del EEG (24).

La HT puede propiciar un escenario de presentación de eventos adversos (EA). Un EA es una lesión causada por el tratamiento médico (no por la enfermedad subyacente) que prolonga la estancia hospitalaria, ocasiona discapacidad en el momento del alta o ambas cosas. Dicho tratamiento médico incluye las complicaciones medicamentosas, complicaciones por uso de dispositivos médicos, los debidos a negligencia, percances diagnósticos, percances terapéuticos, entre otros.

Las lesiones por equipos biomédicos son causadas por reacciones inmunológicas asociadas a biomateriales de los dispositivos, infecciones asociadas al dispositivos implantables, complicaciones del crecimiento, etc. (25). En el caso de las técnicas de enfriamiento, se han descrito EA metabólicos, cardiovasculares, pulmonares, dermatológicos, inmunes y trastornos de coagulación (20) convirtiéndose así en una preocupación por los programas de seguridad del paciente neonatal. En ese orden de ideas, buscamos identificar los EA presentados durante la aplicación de la HT y caracterizar los neonatos con EHI en un centro de referencia colombiano en patología neonatal.

Métodos

Estudio retrospectivo observacional descriptivo, avalado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana (Acta nro. 10 del 28 de agosto de 2017).

Se identificaron 65 registros de historias clínicas de neonatos con diagnóstico de EHI atendidos en UGIN de una institución de alta complejidad desde enero de 2011 a diciembre de 2015. Se identificaron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de elegibilidad para HT, evitando heterogeneidad en las características de los sujetos. De esta forma se tuvo en cuenta aquellos neonatos que recibieron el tratamiento completo (72 horas de HT con el dispositivo de enfriamiento corporal selectivo OLYMPIC CFM 6000 COOLCAP system, Natus Medical Incorporated, Seattle, WA, USA) y se excluyó a quienes carecían de las variables de interés.

Las variables evaluadas fueron: edad de la madre, procedencia, antecedentes patológicos de la materna; sexo del recién nacido, comorbilidades del recién nacido, edad gestacional al momento del parto, puntaje de Apgar a 1 y 5 minutos, peso al nacer, Sarnat score, manejo avanzado de la vía aérea, tratamientos recibidos diferentes a la hipotermia; paraclínicos tomados al recién nacido (TP al ingreso, TPT al ingreso, plaquetas, gases arteriales-venosos); temperatura durante las 72 horas de HT, desarrollo de EA asociados (cardiovasculares, hematológicos, neurológicos, dermatológicos, etc.), lesiones cerebrales evidenciadas por resonancia magnética una semana después de la HT.

La información fue obtenida de la historia clínica electrónica institucional. Se realizó una ruta y un instrumento de recolección. Se registró la información obtenida en el programa Excel® y se revisaron los datos recolectados sin hallar diferencias con la historia clínica electrónica. Los datos se exportaron al programa IBM SPSS versión 24® (Armonk, NY, USA); las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron con media y desviación estándar; en caso de heterogeneidad con mediana y rango intercuartílico.

Resultados

Se incluyeron 58 neonatos con diagnóstico de EHI atendidos en UGIN de una institución de alta complejidad (Medellín, Colombia) desde enero de 2011 a diciembre de 2015 que cum-

plieran los criterios de elegibilidad descritos. Se describieron las características sociodemográficas (Ver tabla 1) y la mediana de las temperaturas de cada neonato (Ver gráfico 1).

La bradicardia (frecuencia cardíaca < 100 latidos por minuto, documentada por primera vez) se presentó en el 89.7 % de los casos (52). La mortalidad durante la HT fue de 5.2 % (3/58). El 60.3 % (35) y el 37.9 % (22) de los neonatos presentaron prolongación de TP y TPT respectivamente. La trombocitopenia tuvo una tendencia al alza durante la terapia: primer control 15.5 % (9/58); segundo control 17.2 % (10/58); tercer control 29.3 % (17/58); cuarto control 27.6 % (16/58). Solo 3.6 % (2/55) de los neonatos presentaron hipoglicemia.

Las convulsiones clínicas documentadas por primera vez se presentaron en el 67.2 % de los pacientes (39/58). Después de la HT se identificó que el 12 % (7/58) cursó con persistencia de convulsiones clínicas, y las lesiones cerebrales más frecuentes identificadas una semana después de la HT fueron la isquémica ganglio basal y hemorrágica de diferentes localizaciones (Ver tabla 2).

Respecto a los fármacos coadyuvantes, nuestros neonatos recibieron con mayor frecuencia fenobarbital en un 72.4 % (42/58), seguido de midazolam 58.6 % (34/58), fenitoína 20.7 % (12/58) y levetiracetam 13.8 % (8/58). Ninguno de los neonatos recibió ácido valproico, morfina, propofol o remifentanilo.

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica (n=58).

Variable	Unidad de medición (n(%))	
	Madre	
Edad de la madre (años)*	25 (21-33)	
Procedencia §	Institucional: 9 (15.6 %)	
	Área metropolitana: 29 (50 %)	
	Área rural: 18 (31 %)	
	Sin dato: 2 (3.4 %)	
Edad gestacional (semanas)*	38 (37-39)	
Numero de gestaciones §	Primigestante: 27 (46.6 %)	
	Multigestante: 19 (32.8 %)	
	Sin dato: 12 (20.7 %)	
Comorbilidades maternas §	THAE¶: 5 (8.5 %)	
	Diabetes gestacional: 3 (5.2 %)	
	Enfermedad de von Willebrand: 1 (1.7 %)	
	Choque hipovolémico: 1 (1.7 %)	
	TEC severo: 1 (1.7 %)	
Neonato		
Peso al nacer (gramos) †	3036 (± 456)	
Talla (centímetros) †	49,8 (± 2.5)	
Sexo del recién nacido (hombres) §	34 (58.6 %)	
	Expulsivo prolongado 35 (60.3 %)	
Comorbilidades materno-perinatales §	Aspiración de meconio 15 (25.8 %)	
	Complicaciones de placenta y cordón umbilical 7 (12 %)	
	Circular a cuello 6 (10.3 %)	
	Ruptura uterina 5 (8.6 %)	
	Síndrome de dificultad respiratoria 4 (6.8 %)	
	Sepsis bacteriana del recién nacido 2 (3.4 %)	
	Macrosomía fetal 2 (3.4 %)	
	Neumotórax originado en el periodo perinatal 1 (1.7 %)	
	Polihidramnios 1 (1.7 %)	
	Restricción en el crecimiento intra-uterino 1 (1.7 %)	
Intubación orotraqueal en la primera hora de vida§	55 (94.8 %)	
Sarnat score§	Leve 1 (1.7 %)	
	Moderado 28 (48.2 %)	
	Severo 29 (50 %)	
pH en gases arteriales al ingreso§	<7.2: 26 (44.8 %)	
	7.2 – 7.39: 18 (31 %)	
	>7.4: 3 (5.1 %)	
	Sin dato 11 (19 %)	

*Mediana (RIC: rango intercuartílico); †promedio (±desviación estándar); §Frecuencias absolutas y relativas; ¶ Trastornos hipertensivos asociados al embarazo.

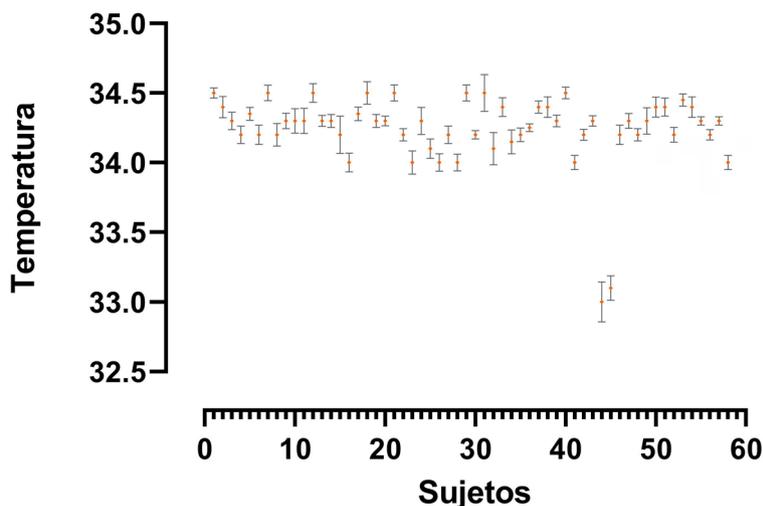


Figura 1. Temperaturas promedio durante la HT (n=58).

Tabla 2. Lesiones en la RMN una semana posterior a la HT (n=58).

Resultado de RMN	Frecuencia (%)
Normal	17 (29.3)
Anormal	25 (43.1)
Lesión ganglio basal	15/25 (60)
Lesión hemorrágica	12/25 (48)
Lesión cortical	7/25(28)
Lesión de cápsula interna	6/25 (24)
Lesión de sustancia blanca	4/25 (16)
Sin dato	16 (27.5)

Discusión

La HT tiene EA metabólicos, cardiovasculares, pulmonares, inmunes, trastornos de coagulación y asociados al dispositivo; los más frecuentemente reportados en diferentes estudios se encuentran bradicardia sinusal, trombocitopenia, hipotermia severa y hemorragia (26-29). Los resultados de este estudio muestran que una población de neonatos con diagnóstico de EHI sometidos a HT cerebral selectiva presentaron algún tipo de EA durante las 72 horas de hipotermia inducida.

Se ha descrito que el descenso de la temperatura en la HT a 34.5 - 35°C, disminuye el cronotropismo en 14 latidos por cada grado centígrado de reducción de la temperatura corporal, además de disminución del inotropismo (30). Un metaanálisis arrojó que la HT aumenta el riesgo de arritmia (RR = 4.08: IC-95 % [1.55-10.74]) sin dar lugar a un impacto clínico (32,32). En el presente estudio, el EA más frecuentemente encontrado fue la bradicardia sinusal. Sin embargo, no representó una amenaza clínica para los neonatos por lo que finalmente fue considerado incidente y no evento adverso.

Encontramos un aumento en la frecuencia de trombocitopenia durante la HT. Se conoce que la HT aumenta el riesgo de trombocitopenia sin aparente impacto clínico (RR = 1.28 IC-95% [1.07-1.52] (31) con frecuencias superiores al 50 % en algunos estudios (33. Los casos con diátesis hemorrágica se manifesta-

ron en más del 80 % de los neonatos incluidos; el más frecuente de ellos fue de origen gastrointestinal (hematoquecia, rectorragia, sangrado por sonda orogástrica).

Para determinar los efectos de la HT en el tracto gastrointestinal, un estudio evaluó las arterias celíaca y mesentérica superior a través de Doppler seriados durante el enfriamiento y recalentamiento. El flujo de la arteria celíaca y mesentérica permaneció bajo durante la hipotermia y aumentó significativamente después del recalentamiento, sugiriendo un efecto protector de la HT sobre el sistema gastrointestinal, (34). El diseño de nuestro estudio no permite correlacionar la diátesis hemorrágica observada (gastrointestinal, pulmonar y umbilical) .

La temperatura rectal objetivo en la HT selectiva es de 33.5 a 34.5°C, idealmente por todo el tiempo de aplicación de la terapia. Para el cumplimiento de dicho objetivo es esencial contar con la monitorización adecuada y personal calificado que realice el mínimo de manipulaciones necesarias. En la HT se presentan amplias fluctuaciones de temperatura corporal, en ocasiones con temperaturas de 32°C o menos, las cuales se dan con mayor frecuencia en recién nacidos con bajo peso al nacer (35).

En nuestro estudio encontramos algunos registros de temperatura hasta 30°C, habiéndose aplicado el protocolo para el ajuste de la temperatura del dispositivo y consecuentemente al neonato. Hubo dos medidas en el límite inferior de la tem-

peratura diana, neonatos 44 y 45 (Ver figura 1), con Apgar bajos a los 5 minutos (0 y 1) como a los 10 minutos (1 y 2). El recalentamiento debe ser lento y gradual a lo largo de un periodo de 4 horas, con un incremento de 0.5°C por hora hasta alcanzar 36.5°C de temperatura corporal (36-38). No se hallaron eventos asociados al periodo de recalentamiento de los neonatos.

Los eventos neurológicos documentados (convulsiones clínicas después del inicio de la terapia) se presentaron en un 67.2 % (39/58), siendo el segundo evento en frecuencia. El 12 % (7/58) presentó persistencia de convulsiones clínicas después de la HT. Aunque haya secuencia temporal en el inicio de la HT y la aparición de convulsiones por primera vez, no es posible determinar la causalidad dada la ausencia de imágenes diagnósticas y marcadores de lesión cerebral previo inicio de la HT.

Las lesiones cutáneas (eritema franco, endurecimiento, lesión de continuidad) representaron el 24 % de los EA. Las zonas más afectadas fueron glúteos, espalda y brazos, concordante con la literatura (39-42). El gorro-casco puede ocasionar irritación del cuero cabelludo por presión de este, aunado a los electrodos debajo del casco al emplear el electroencefalograma. Para evitar lesiones por el casco-gorro, el personal de enfermería administró protección con hidrocoloide extra delgado en las zonas donde el casco generaba mayor presión sobre el cráneo y mentón, la cual pudo haber sido una estrategia que impidiera lesiones cutáneas en dichas zonas. Por tal motivo, se sugiere este tipo de medidas, así como el retiro el casco y revisión rápida del estado del cuero cabelludo cada 12 horas durante la HT (43)(Ver figura 2).

Actualmente son dos los métodos-dispositivos para la realización de HT: la terapia de enfriamiento corporal selectivo (uso de gorro-casco, manteniendo la temperatura central entre 34 – 35 °C) y el enfriamiento corporal total (sistema tipo colchón de circulación de líquido helado o manta de enfriamiento con temperatura rectal de 33-34°C). Nuestra institución empleó un dispositivo de enfriamiento corporal selectivo (OLYMPIC CFM 6000 COOLCAP system) durante el periodo de este estudio.

Se ha reportado que la HT selectiva no alcanza la temperatura diana en las estructuras cerebrales profundas aplicando

la temperatura máxima en la superficie de la cabeza (9). Adicionalmente, un estudio reportó que las lesiones hipóxico-isquémicas en la resonancia magnética cerebral fueron más frecuentes y más graves con la HT selectiva en comparación con la HT total (44). No obstante, otros estudios sugieren el mismo beneficio con las dos terapias (19, 36, 45-47), y no hay datos suficientes para asegurar que un tipo de HT sea más segura y eficaz que otra. Identificamos variabilidad de la temperatura en todos los neonatos, incluso alcanzando niveles por fuera de la temperatura diana (Ver figura 1) a pesar de la monitorización frecuente del procedimiento.

Aunque existen reportes de técnicas de enfriamiento menos costosas y más asequibles que los dispositivos estándares de enfriamiento (paquetes de hielo y materiales de cambio de fase) (33) there is a need to establish the safety and efficacy of low-cost devices such as ice packs (IP consideramos que pueden propiciar una variabilidad importante de las metas de temperatura en caso de no poder ofrecer una monitorización estricta por personal idóneo.

La HT es aplicada a neonatos con diagnóstico de EHI que presenten criterios antes de las seis horas de vida extrauterina, entre otra serie de criterios clínicos y paraclínicos (Ver tabla 3). Este límite se basa en modelos animales y humanos, estableciendo que llevar la temperatura entre 33.5° a 34.5°C por HT es útil para reducir la mortalidad y la funcionalidad en el seguimiento a los 18 meses de vida (14,36).

Un estudio buscó establecer las diferentes complicaciones derivadas de la HT entre un grupo de neonatos sometidos a HT que no cumplían criterios de elegibilidad estándar en comparación con aquellos que si los cumplían. Se encontró que las complicaciones no diferían entre los dos grupos, por lo que se podría considerar la HT en neonatos pretérmino, con más de 6 horas de vida extrauterina y condiciones cardíacas o quirúrgicas. Lo anterior con la salvedad de que la estancia hospitalaria resultó ser más prolongada ($p = 0.019$), y que la coagulopatía fue más frecuente en el grupo que no cumplía los criterios de elegibilidad por patología craneal, como hemorragia intraventricular ($p = 0.003$) (48).

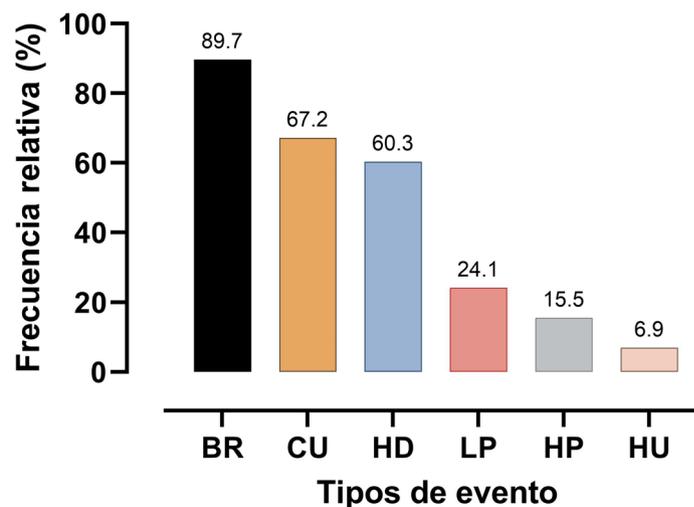


Figura 2. Frecuencia de eventos durante la HT (n=58).

BR: Bradicardia. CU: convulsiones. HD: Hemorragia digestiva. LP: lesiones en piel. HP: hemorragia pulmonar. HU: hemorragia umbilical.

Tabla 3. Criterios para aplicar HT.

Criterios de aplicación de HT

Recién nacido ≥ 36 semanas de gestación con APGAR score ≤ 5 a los 5 minutos.

Reanimación mantenida a los 10 minutos de vida, incluyendo ventilación con presión positiva intermitente asociada o no a masaje cardíaco.

Cumplir al menos dos criterios clínicos o paraclínicos que sugieran asfixia perinatal:

Hipotonía

Reflejos anormales incluyendo anomalía pupilar

Ausencia de succión o succión débil

Convulsiones clínicas

Dificultad para respirar

Incapacidad para mantener respiración espontánea

Alteración cardiovascular y hemodinámica

pH < 7.00 en sangre de cordón umbilical o en cualquier muestra (arterial, venosa o capilar) dentro de los primeros 60 minutos de vida o base exceso ≥ -16 mmol/L

Cumplir al menos 1 de los siguientes: Encefalopatía significativa (moderada/grave), Presencia de evento centinela, Disfunción multiorgánica, Lactato > 10 mmol/L

Neonato en sus primeras 6 horas de vida extrauterina.

Así mismo, existen reportes de ampliación del tiempo de ventana a siete horas de vida extrauterina, considerándose en el contexto de buenas condiciones de transporte neonatal (49,50). Se deben realizar más estudios que exploren nuevos criterios de inclusión para la aplicación de HT relacionadas con nacidos pre término, neonatos con colapso postnatal inesperado, neonatos con accidente cerebrovascular isquémico, injuria cerebral mayor a seis horas y encefalopatía no asociada a hipoxia cerebral (51).

Conclusiones

La observación de neonatos con diagnóstico de EHI sometidos a HT selectiva por 72 horas mostró EA como hemorragias (gastrointestinal, pulmonar, umbilical), lesiones dermatológicas, hipotermia excesiva, trombocitopenia y prolongación de tiempos de coagulación. La frecuencia de los EA fue similar en otros estudios observacionales y ensayos clínicos.

La bradicardia sinusal se consideró como incidente al carecer de efectos clínicos que implicaran cambios en la conducta terapéutica. Las convulsiones clínicas posteriores al inicio de la HT dado el tipo de estudio, la historia natural de la enfermedad, ausencia de imágenes diagnósticas y marcadores de daño cerebral previos a la intervención, no son evaluables para relacionarlas con el procedimiento.

Se reconoce la necesidad de identificación de EA en poblaciones más grandes, análisis de su importancia clínica a través de estudios analíticos, seguimiento en el tiempo y posibles diferencias del perfil de seguridad entre dispositivos de enfriamiento corporal selectivo y total.

La HT como tratamiento neuro protector requiere amplios conocimientos de aplicación y manejo. Lo anterior exige procesos de educación y capacitación del personal de atención primaria en la identificación de la EHI y el transporte neonatal a una UCIN, así como al personal de la UCIN en los efectos de la hipotermia terapéutica, hipotermia excesiva, hipertermia y el manejo de las mismas (30). De allí surge la importancia de contar con personal idóneo, dar cumplimiento a protocolos,

guías y vías de práctica clínica institucionales, realizar un adecuado reporte y gestión de los EA y adoptar otras estrategias en pro de la seguridad del paciente (por ejemplo «trigger», metodología emergente, útil y novedosa para la gestión de EA) (52). La implementación de estas estrategias busca desenlaces positivos en seguridad y costo efectividad, como la disminución de estancias hospitalarias prolongadas y lesiones permanentes que además de impactar en los costos en salud, afecta la calidad de vida del paciente y las familias (53-56).

Agradecimientos

El equipo investigador agradece el acompañamiento de los pediatras neonatólogos de la Unidad Materno Infantil *Nuestra Señora de la Candelaria* de la Clínica Universitaria Bolivariana.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. García-Alix A, Jiménez JQ. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría. 2002.
2. Cederholm CK, Cotten CM. Therapeutic Hypothermia for Treatment of Neonatal Encephalopathy: Current Research and Nursing Care. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2014;14(2):77-81.
3. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(10):951-8.
4. Massaro AN, Evangelou I, Brown J, Fatemi A, Vezina G, McCarter R, et al. Neonatal neurobehavior after therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2015;91(10):593-9.
5. Davies A, Wassink G, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Neural Regen Res*. 2019;14(10):1678-83.

6. García-Alix A, Martínez-Biarge M, Diez J, Gayá F, Quero J. Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipóxica-isquémica en la primera década del siglo xxi. *Anales de Pediatría*. 2009;71(4):319-26.
7. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(3):153-60.
8. Gerardo Adolphs, Gloria Troncoso, José María Solano. Lineamiento técnico para el manejo de la asfixia perinatal. Secretaría distrital de salud, Bogotá, Colombia; 2015.
9. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2008;8:17.
10. Novoa JM, Milad M, Fabres J, Fasce JA, Toso PA, Arriaza M, et al. Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxica-isquémica. *Revista chilena de pediatría*. 2012;83(5):492-501.
11. Torres Muñoz, Javier. Caracterización de los recién nacidos con asfixia perinatal en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Revista Gastrohnp*. 2013;15(2): S4-11.
12. Wassink G, Lear CA, Gunn KC, Dean JM, Bennet L, Gunn AJ. Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr;20(2):109-14.
13. Silvera F. Hipotermia en recién nacidos con asfixia perinatal. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2011;82(3):147-58.
14. Barks JDE. Current controversies in hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13(1):30-4.
15. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):397-403.
16. García Alix A, Martínez M. neuroprotección mediante hipotermia moderada en el recién nacido con encefalopatía hipóxica-isquémica. *An Pediatr Contin*. 2005; 3:357-60.
17. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(2):225-8.
18. Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, Sánchez PJ, Leveno KJ, Chalak LF. Obstetric Antecedents to Body Cooling Treatment of the Newborn Infant. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2): 155.e1-155.e6.
19. Valera M, Berazategui JP, Saa G, Olmo Herrera C, Sepúlveda T, Buraschi MF, et al. Implementación de un programa para prevenir el daño neurológico de la encefalopatía hipóxica-isquémica en Buenos Aires: Hipotermia terapéutica. *Archivos argentinos de pediatría*. 2016;113(5):437-43.
20. 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; 7:30.
21. Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57 Suppl 3:8-16.
22. Coleman MB, Glass P, Brown J, Kadom N, Tsuchida T, Scaffidi J, et al. Neonatal neurobehavioral abnormalities, and MRI brain injury in cephalopathic newborns treated with hypothermia. *Early Hum Dev*. 2013;89(9):733-7.
23. Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2015;135(3):e624-634.
24. Garfinkle J, Sant'Anna GM, Wintermark P, Ali N, Morneault L, Koclas L, et al. Cooling in the real world: therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(5):492-7.
25. Samuels-Reid J, Lawrence B, Millin C, Cope J. Pediatric devices, and adverse events from A to Z: understanding the benefits and risks from a US FDA perspective. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(3):275-82.
26. Saliba E, Fakhri N, Debillon T. Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(2):80-6.
27. Zhou W hao, Cheng G qiang, Shao X mei, Liu X zhi, Shan R bing, Zhuang D yi, et al. 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, 372.e1-3.
28. Oncel MY, Erdeve O, Calisici E, Oguz SS, Canpolat FE, Uras N, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxial newborns. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(3):246-52.
29. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):270-5.
30. Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clinics in perinatology*. 2008;35(4):749-63.
31. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):238-46.
32. Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(2):97-102.
33. Prashantha YN, Suman Rao PN, Nesargi S, Chandrakala BS, Balla KC, Shashidhar A. Therapeutic hypothermia for moderate and severe hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns using low-cost devices - ice packs and phase changing material. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(4):234-9.
34. Sakhujia P, More K, Ting JY, Sheth J, Lapointe A, Jain A, et al. Gastrointestinal hemodynamic changes during therapeutic hypothermia and after rewarming in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(6):669-75.
35. Shankaran S, Luptook AR, McDonald SA, Higgins RD, Tyson JE, Ehrenkranz RA, et al. Temperature profile and outcomes of neonates undergoing whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(1):53.
36. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1): S78-83.
37. Hoque N, Chakkarapani E, Liu X, Thoresen M. A Comparison of Cooling Methods Used in Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1): e124-30.
38. Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2006;70(3):369-80.
39. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D, UK TOBY Cooling Register. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics*. 2011;128(2):e450-452.
40. Shankaran S, Luptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(24):2629-39.
41. Woods AG, Cederholm CK. Subcutaneous fat necrosis and whole-body cooling therapy for neonatal encephalopathy. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(6):345-8.
42. Grass B, Weibel L, Hagmann C, Brotschi B, National Asphyxia and Cooling Register Group. Subcutaneous fat necrosis in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy registered in the Swiss National Asphyxia and Cooling Register. *BMC Pediatr*. 2015; 15:73.

43. Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2003;111(2):244-51.
44. Sarkar S, Donn SM, Bapuraj JR, Bhagat I, Barks JD. Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head versus whole body cooling. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97(5): F335-9.
45. 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.
46. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663-70.
47. Allen KA. Moderate hypothermia: is selective head cooling or whole-body cooling better? *Adv Neonatal Care*. 2014;14(2):113-8.
48. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria - short- and long-term outcomes. *Acta Paediatr*. 2015;104(2):138-45.
49. 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. *Anales de Pediatría*. 2012 ;77(2):88-97.
50. Ancora G, Maranella E, Locatelli C, Pierantoni L, Faldella G. Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. *Brain Dev*. 2009;31(6):442-4.
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. Agarwal S, Classen D, Larsen G, Tofil NM, Hayes LW, Sullivan JE, et al. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(5):568-78.
53. Lanzillotti L da S, De Seta MH, de Andrade CLT, Mendes Junior WV. Adverse events and other incidents in neonatal intensive care units. *Cien Saude Colet*. 2015;20(3):937-46.
54. Berchiolla P, Scaioli G, Passi S, Gianino MM. Adverse events in hospitalized paediatric patients: a systematic review and a meta-regression analysis. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(5):551-8.
55. Raju TNK, Suresh G, Higgins RD. Patient safety in the context of neonatal intensive care: research and educational opportunities. *Pediatr Res*. 2011;70(1):109-15.
56. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr*. 2014;165(2):267-73.