



**Eficacia y riesgos de la terapia de hipotermia inducida vs. terapia  
combinada en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica.  
Cuidados de enfermería relacionados.**

---

Memoria presentada para optar al título de Graduado o Graduada  
en Enfermería de la *Universitat Jaume I* presentada por Carla  
Espinós Navarro en el curso académico 2022/2023.

Tutorizado por M<sup>o</sup> Desamparados Bernat Adell

**25 de mayo de 2023**

***INSERTAR DOCUMENTO RUBRICA DEL PROCESO DEL TUTOR  
EVALUADO Y FIRMADO POR EL TUTOR***

## *Agradecimientos*

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia por apoyarme en mis decisiones y en los nuevos retos que siempre me he propuesto afrontar sabiendo que puedo acudir a ellos en todo momento. A mis amigos y amigas que he conocido en la universidad por escucharme y trabajar en equipo durante estos cuatro años.

También gracias a mis compañeras de profesión de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales del Hospital General de Castellón por ayudarme en los inicios de este trabajo y a crecer como enfermera en este último periodo como estudiante.

Sin embargo, quiero hacer una mención especial a mis compañeras de piso, a las que empezaron siendo amigas y ahora son hermanas y familia. Habéis sido uno de los pilares fundamentales durante toda la carrera y uno de los motivos que han hecho que mi etapa universitaria sea un periodo de mi vida inolvidable. Os dedico este trabajo.

## Índice

Resumen .....	1
Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
1.1. La encefalopatía hipóxico-isquémica. Magnitud del problema.....	3
1.2. Manifestaciones clínicas e impacto en el paciente y la familia .....	3
1.3. Terapia de hipotermia, indicaciones terapéuticas y población diana.....	6
1.4. Terapia combinada y diferentes fármacos de uso .....	7
1.5. Lugar, material y equipo .....	8
2. Justificación.....	9
3. Objetivos.....	9
3.1. Objetivo principal .....	9
3.2. Objetivos específicos.....	9
4. Metodología.....	10
4.1. Diseño del estudio.....	10
4.2. Diseño pregunta clínica .....	10
4.3. Términos de búsqueda y descriptores en Ciencias de la Salud .....	11
4.4. Estrategia de búsqueda .....	12
4.5. Criterios de inclusión y exclusión.....	14
4.5.1. Criterios de inclusión.....	14

4.5.2. Criterios de exclusión .....	15
4.6. Evaluación de la Calidad Metodológica .....	16
5. Resultados.....	17
6. Discusión .....	29
7. Conclusiones.....	33
8. Limitaciones .....	34
9. Referencias bibliográficas .....	35
10. Anexos .....	41

### **Índice de tablas**

Cuadro 1: Pregunta clínica .....	11
Cuadro 2: Selección de descriptores.....	12
Tabla 1: Secuencia de búsqueda en cada base de datos y primeros “resultados” .....	13
Tabla 2: Resultados con filtros automáticos.....	14

### **Índice de figuras**

Figura 1: Aplicación criterios inclusión .....	15
Figura 2: Aplicación criterios exclusión.....	16
Figura 3: Resultados. Diagrama de flujo .....	17
Figura 4: País de publicación expresado en porcentaje.....	18
Figura 5: Distribución de los artículos según el año de publicación .....	18
Figura 6: Clasificación de los artículos según idioma.....	19
Figura 7: Editoriales de publicación de cada artículo .....	19

## **Acrónimos**

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica

RN: recién nacido

CC.AA.: comunidades autónomas

ROT: reflejos osteotendinosos

HT: hipotermia terapéutica

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

IOT: intubación orotraqueal

EPO: eritropoyetina

NAC: N-acetilcisteína

EEGa: electrocardiograma integrado por amplitud

RM: resonancia magnética

CINAHL: “Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature”

AQuAS: “Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya”

DeCS: Descriptores de Ciencias de la Salud.

MeSH: “Medical Subject Headings”

NLM: “National Library of Medicine”.

CASPe: El Programa de Habilidades en Lectura Crítica, “Critical Appraisal Skills Programme”

JBÍ: Instituto de Joana Briggs “Joana Briggs Institute”

TC: terapia combinada

NE: nutrición enteral

NP: nutrición parenteral

T<sup>a</sup>: temperatura

## **Resumen**

**Introducción.** La encefalopatía hipóxico-isquémica es un cuadro clínico de disfunción neurológica caracterizado por privación de oxígeno y falta de perfusión tisular al cerebro afectando a neonatos. La terapia de hipotermia inducida es el tratamiento estándar. La terapia combinada se presenta como el futuro. Enfermería juega un papel importante en los cuidados y el manejo técnico.

**Objetivos.** Identificar los beneficios y riesgos de la terapia de hipotermia frente a terapia combinada.

**Metodología.** Revisión integradora de la literatura. Se consultaron las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus; aplicándose filtros de carácter temporal, idiomático, acceso abierto, artículo, revisión y humanos. Se incluyeron estudios exclusivamente de paciente crítico neonatal con encefalopatía hipóxico-isquémica, excluyendo los pacientes mayores de un mes, estudios en animales o en células humanas. La calidad metodológica se evaluó mediante las herramientas CASPe y Joanna Briggs Institute.

**Resultados.** Se hallaron 334 estudios tras aplicar filtrado y eliminar los duplicados. Posterior a los criterios de inclusión/exclusión y calidad metodológica se recopilaron n=22. La mayor parte de los estudios provienen de países extranjeros y fueron publicados en el año 2021.

**Conclusiones.** Se identificó a la terapia de hipotermia como actual “gold standard”. La terapia combinada con agentes neuroprotectores puede ofrecer beneficios mayores, aunque se necesitan estudios relacionados con su eficacia y seguridad. Como cuidados de enfermería se describen: monitorización de signos vitales, electroencefalograma, soporte ventilatorio, nutrición oral, enteral y parenteral y administración de fármacos. Además, destacan la formación a las enfermeras y el apoyo a los padres del paciente.

**Palabras clave.** neonatos, hipoxia encefálica, isquémica encefálica, hipotermia inducida, terapia combinada, eficacia, riesgo, cuidados.



## **Abstract**

**Background.** Hypoxic-ischemic encephalopathy is a type of brain dysfunction caused by a lack of oxygen and flow to the brain affecting neonates. Induced hypothermia therapy is the standard treatment, however combined therapy is presented as the future in its management. Nursing plays an important role to implement nursing related care.

**Aims.** To identify the benefits and risks of hypothermia therapy versus combination therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Methods.** In this integrative review PubMed, ScienceDirect and Scopus were consulted using filters of temporality, language, open access, full text, article, review and human. Also, neonates' critical studies related with hypoxic-ischemic encephalopathy have been included, and those that treat patients older than one month, animal or human cells studies were excluded. Methodological quality was assessed using CASPe and Joana Briggs Institute.

**Results.** 334 studies were found after applying filters and remove duplicates. Inclusion/exclusion criteria and methodological quality collect a total of 22 articles. Most of the studies come from foreign countries and many of the were published in 2021.

**Conclusions.** Hypothermia therapy was identified as the gold standard treatment. In contrast, combined therapy with neuroprotective agents may offer greater benefits, although it's necessary to investigate its efficacy and safety. Nursing cares are described as: vital signs monitoring, electroencephalography, ventilatory support, enteral and parenteral nutrition, oral feeding and drug administration. In addition, training nurses and supporting patient's parents and family are important in the process.

**Key words.** neonates, brain hypoxia ischemia, induced hypothermia, combined modality therapies, treatment efficacy, risks and nursing care.

## **1. Introducción**

### **1.1. La encefalopatía hipóxico-isquémica. Magnitud del problema**

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un estado clínico que presenta un trastorno de disfunción neurológica aguda en el recién nacido (RN) a término o casi término. Está producido por la deprivación de oxígeno y falta de perfusión tisular adecuada en el cerebro, bien por hipoxemia arterial o isquémica cerebral, inmediatamente antes o durante el parto <sup>1-3</sup>.

Es una de las causas de mayor morbimortalidad neonatal y de discapacidad permanente que se expresa intensamente durante la infancia y la niñez. Su incidencia media entre 1980 y 2013 es de 1.6/1.000 RN a término siendo el 60% del total de los casos atribuible a la EHI moderada-grave <sup>4</sup>. Respecto a su distribución en España con un total de 682 casos (años 2012 y 2013), existe bastante homogeneidad entre las diferentes Comunidades Autónomas (CC. AA.). Se muestra un mayor número de diagnósticos de EHI en CC.AA. como Andalucía con 146 casos, Cataluña con 116 y Madrid con 79. Sin embargo, del total de RN con EHI moderada-grave hay una diferencia en las tasas de fallecimiento entre comunidades presentando Cataluña, Andalucía o Aragón tasas superiores al 20%, frente a Madrid, Castilla-La Mancha, Asturias, Navarra o Canarias que no superan el 10% <sup>4</sup>.

### **1.2. Manifestaciones clínicas e impacto en el paciente y la familia**

Son una serie de antecedentes obstétricos los que van a alertar de la existencia de peligro hipóxico-isquémico fetal; entre ellos destacar la identificación de un estado fetal fuera de la normalidad durante la monitorización fetal, la determinación de un pH patológico del cuero cabelludo del feto, un prolapso de cordón, un desprendimiento de placenta, una rotura uterina, la exanguinación fetal y existencia de distocia de parto <sup>2</sup>.

Sin embargo, lo que realmente determina un estado objetivo de la afectación perinatal son una serie de criterios esenciales y otros no específicos que son tomados en cuenta conjuntamente y determinarán un evento perinatal sospechoso de EHI <sup>3</sup>, se presentan en la ilustración 1.

### **Ilustración 1: Criterios para determinar la EHI**

<b>Asfixia perinatal como causante de secuelas neurológicas relevantes. Criterios necesarios para establecer dicha relación.</b>
<b>Criterios esenciales</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Evidencia de acidosis metabólica intraparto (pH &lt; 7,00 y DB ≥ 12 mmol/L).</li><li>2. Inicio precoz de encefalopatía neonatal moderada o severa.</li><li>3. Parálisis cerebral; cuadriplejía espástica o parálisis cerebral discinética.</li></ol>
<b>Criterios no específicos pero que tomados conjuntamente sugieren un evento perinatal</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>4. Evento centinela que ocurre inmediatamente antes o durante el parto (ej. desprendimiento de placenta).</li><li>5. Deterioro súbito o sostenido de la frecuencia cardíaca fetal, generalmente tras el evento centinela.</li><li>6. Puntuación de Apgar entre 0-6 después de los 5 minutos de vida.</li><li>7. Evidencia de disfunción multiorgánica precoz.</li><li>8. Evidencia de alteración cerebral aguda mediante técnicas de neuroimagen.</li></ol>

**Nota:** Elaboración propia a partir García-Alix A, et al. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Asociación Española de Pediatría. 2008.

Las manifestaciones que presenta el neonato se van a caracterizar en el deterioro del estado de alerta y de la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y respuesta motora, alteraciones en los reflejos y en ocasiones, presencia de convulsiones. Además, existe una posible afectación orgánica y sistémica a nivel cardíaco, respiratorio, gastrointestinal, renal y hepático <sup>1,3</sup>.

La evolución clínica del neonato va a ser la que determina con mayor exactitud el grado de afectación de la EHI pudiendo establecer tres niveles: leve, moderado y severo, presentando este último un mayor índice de discapacidad y mortalidad después de las 72 horas de vida <sup>3</sup>. Ver ilustración 2.

**Ilustración 3: Niveles según gravedad de la EHI**

Graduación de la Gravedad de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica		
Severidad	Manifestaciones Clínicas	
Leve	<b>A &lt; 3 días</b>	
<b>Capacidad para despertar</b>	Normal	<b>B=Persiste sintomatología &gt; 3 días</b>
<b>Tono muscular</b>	Hipotermia global, > distribución proximal superior	
<b>Respuestas motoras</b>	Normales o ligeramente disminuidas	
<b>Reactividad</b>	Normal o hiperexcitabilidad; ROT aumentados, tremor y/o mioclonías	
Moderada	<b>A</b>	
<b>Capacidad para despertar</b>	Letargia o estupor moderado	<b>B</b> Convulsiones aisladas o repetitivas
<b>Tono muscular</b>	Hipotonía global, > distribución proximal superior	
<b>Respuestas motoras</b>	Disminuidas, pero de calidad normal	
<b>Reactividad</b>	ROT disminuidas, reflejos primitivos débiles	
Severa	<b>A</b>	
<b>Capacidad para despertar</b>	Coma o estupor severo	<b>B</b> Signos de disfunción del tallo cerebral
<b>Tono muscular</b>	Hipotonía global	
<b>Respuestas motoras</b>	Ausentes o estereotipadas. Convulsiones o estado epiléptico	
<b>Reactividad</b>	Reflejos primitivos ausentes	

**Nota:** Elaboración propia a partir García-Alix A, et al. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Asociación Española de Pediatría. 2008

Es por ello que los primeros días son los momentos cruciales en la iniciación del tratamiento y de mayor tensión ya que es lo que va a poder prevenir un aumento en el daño cerebral, aparición de trastornos del movimiento, comunicación, aprendizaje, alimentación y desarrollo de enfermedades como epilepsia y parálisis cerebral <sup>1</sup>.

En estos primeros días los padres y la familia se encuentran desbordados e impotentes por no saber cómo ayudar en la situación clínica en la que se encuentra su hijo/a, pudiendo llegar a sentirse culpables, confusos y asustados <sup>1,5</sup>. Es importante que el equipo asistencial preste atención y resuelva a los padres todas aquellas dudas no solventadas anteriormente. Ofrecerles apoyo y ayuda va a ser una parte crucial durante el tratamiento y al alta del recién nacido <sup>1</sup>.

### **1.3. Terapia de hipotermia, indicaciones terapéuticas y población diana**

La hipotermia terapéutica (HT) es la técnica estandarizada para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal <sup>6</sup> que consiste en la inducción de la hipotermia cerebral moderada con el objetivo de disminuir la temperatura corporal del recién nacido hasta 33-34°C en las primeras 6h de vida. Esto se consigue mediante el enfriamiento corporal total con colchón/manta de hipotermia o selectivo de la cabeza con “gorro de hipotermia” <sup>1,7</sup>. Su efecto neuroprotector se basa en la disminución del metabolismo cerebral con el descenso del 5% por cada grado menos de temperatura, suprimiendo las vías de lesión que se activan en la fase latente, disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno y reduciendo el consumo de ATP y la apoptosis celular <sup>2,7-9</sup>.

Debido a la necesidad de iniciar el tratamiento en las primeras 6h de vida del paciente, es necesario una rápida actuación y estabilización en la sala de partos. Posteriormente, en el traslado será sometido a una serie de cuidados de hipotermia pasiva como preparación al inicio de la hipotermia activa o inducida. Por tanto, la terapia se basa en tres fases: inducción del enfriamiento, mantenimiento y recalentamiento <sup>10</sup>.

Para iniciar la hipotermia terapéutica es necesario que se cumplan una serie de criterios que son los que van a determinar el inicio inmediato de la terapia o un seguimiento neurológico y clínico previo en caso de que sospeche de encefalopatía en las primeras 6h de vida del neonato <sup>11</sup>. Por ello, la población diana a la cual va dirigida son todos aquellos recién nacidos con presencia de EHI que cumplen los criterios de inclusión y van a tener que ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) para recibir dicho tratamiento. En la ilustración 3 se presentan los citados criterios.

## **Ilustración 5: Criterios de inclusión y exclusión para la terapia de hipotermia**

<b>¿CUMPLE CRITERIOS?</b>
<b>CRITERIOS A:</b> Recién nacido $\geq 36$ SG y al menos 1 de los siguientes: - Apgar a los 10 min $\leq 5$ - Necesidad de reanimación a los 10 minutos, incluyendo IOT o ventilación con mascarilla - pH < 7 en la peor gasometría en los primeros 60 minutos de vida (muestra de cordón arterial, venosa o capilar) - Déficit de Bases $\geq 16$ mmol/L en la peor gasometría en los primeros 60 minutos de vida (muestra de cordón arterial, venosa o capilar)
<b>CRITERIOS B:</b> Convulsiones o encefalopatía moderada-grave: - Alteración del estado de conciencia y - Alteración del tono muscular y - Reflejos primitivos anormales
<ul style="list-style-type: none"><li>• Si cumple los criterios A y B se iniciará el tratamiento con hipotermia terapéutica en las primeras 6 horas de vida, lo más precoz posible.</li><li>• Si cumple los criterios A pero no los B deberemos hacer seguimiento neurológico las primeras 6 horas de vida por lo menos, para asegurarnos de que no presenta encefalopatía y ausencia de deterioro clínico. Si tenemos dudas acerca de si iniciar hipotermia terapéutica se iniciará hipotermia pasiva, valoración neurológica continuada y monitorización de la función cerebral mediante EEGa.</li></ul>

**Nota:** Elaboración propia a partir de. Remón A, et al. Manejo del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Hospital Sant Joan de Déu.

### **1.4. Terapia combinada y diferentes fármacos de uso**

Aunque la hipotermia ha sido seleccionada como el tratamiento de elección y tiene resultados óptimos, su eficacia en la práctica clínica se ha visto limitada especialmente en aquellos pacientes con EHI grave y se hace necesario ampliar el campo de investigación en terapias coadyuvantes. Así es como investigaciones recientes han encontrado posibles agentes terapéuticos neuroprotectores que junto con la hipotermia pueden aumentar los niveles de protección de la cascada fisiopatológica y fomentando la sinergia entre ambas <sup>8,9</sup>.

Los fármacos a estudio en las diferentes investigaciones a nivel tanto experimental como clínico son: melatonina, haloperidol, eritropoyetina (EPO), células madre, N-acetilcisteína (NAC) y gases nobles como el xenón y el argón <sup>8,9</sup>.

### **1.5. Lugar, material y equipo**

La hipotermia terapéutica únicamente se va a llevar a cabo en las UCIN con programas establecidos y con el equipo necesario para su puesta en marcha. Esta unidad “es una organización de profesionales sanitarios que ofrece asistencia multidisciplinar que garantiza las condiciones de seguridad, calidad y eficiencia adecuadas para atender las necesidades sanitarias asistenciales de los neonatos” <sup>12</sup>.

En caso de que nazcan en hospitales desprovistos de dichas instalaciones y materiales, serán trasladados de forma urgente al hospital de referencia con hipotermia pasiva (incubadora apagada evitando fuentes de calor externa y monitorización de temperatura rectal hasta llegar a los 33-34°C) <sup>1,2</sup>.

Es necesario un equipo de enfriamiento sea el colchón/manta de hipotermia o el casco especial, monitores de vigilancia, electrocardiograma integrado por amplitud (EEGa) y resonancia magnética (RM) <sup>1,11</sup>.

El equipo ha de estar formado por profesionales centrados en la atención integral tanto de los neonatos con EHI como de su familia: neonatólogas, enfermeras, técnicos de cuidados auxiliares de enfermería, neurólogas, psicólogas y especialistas de atención temprana<sup>1</sup>.

## **2. Justificación**

Como se ha mostrado anteriormente, la terapia de hipotermia es el único tratamiento estandarizado de la EHI en las UCIN. Esto junto con la incidencia que se muestra en la población neonatal española hace importante que las enfermeras conozcan la terapia, sus indicaciones, contraindicaciones y cuidados asociados; así como la importancia del tratamiento debido al impacto que conlleva en los propios pacientes y en sus familias <sup>1,6</sup>.

Por otra parte, las limitaciones clínicas de la hipotermia inducida, además de las barreras en el manejo global hacen necesaria la búsqueda de evidencia que establezca nuevas estrategias de tratamiento y actuación que muestren mejores resultados como ahora, los agentes neuroprotectores <sup>8</sup>.

He seleccionado el tema de la aplicación de hipotermia en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica tras mi periodo de prácticas en la UCIN con el ánimo de ampliar conocimientos relacionados con una patología que no había visto previamente. El paciente neonato que precisa TH es un paciente en situación crítica y que requiere de unos cuidados de enfermería complejos, así como de una vigilancia constante. Conocer la necesidad de cuidados y el manejo de la técnica requiere habilidades especiales, pero además unos conocimientos previos y basados en la evidencia que permitan aplicar la terapia de hipotermia con suficiente seguridad.

## **3. Objetivos**

### **3.1. Objetivo principal**

Identificar los beneficios y riesgos de la terapia de hipotermia frente a terapia combinada en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

### **3.2. Objetivos específicos**

- a) Determinar qué beneficios aporta la terapia de hipotermia inducida.
- b) Determinar los riesgos que presenta la hipotermia inducida.
- c) Determinar qué beneficios aporta la terapia combinada.
- d) Determinar los riesgos que presenta la terapia combinada



- e) Comparar los resultados obtenidos entre la terapia de hipotermia inducida y la terapia combinada con fármacos.
- f) Identificar los cuidados de enfermería específicos en hipotermia inducida.

## **4. Metodología**

### **4.1. Diseño del estudio**

Revisión integradora de la literatura a través de la búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus con el fin de contrastar la información y resultados encontrados entre la terapia de hipotermia y la terapia combinada en el tratamiento de neonatos con EHI.

Para la búsqueda de información adicional a la hora de realizar la introducción y ampliar información se utilizó la publicación “Anales de Pediatría” órgano de Expresión Científica de la Asociación Española de Pediatría.

Asimismo, se ha consultado la Guía Clínica de Atención para Madres y Padres creada por la “Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya” (AQuAS) <sup>1</sup>, además del Protocolo de Manejo del Paciente con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica del Hospital Clínico de Barcelona<sup>11</sup>. Estos dos últimos documentos han sido facilitados por la UCIN del Hospital General Universitario de Castellón utilizados como base para la realización de su Protocolo de Hipotermia.

### **4.2. Diseño pregunta clínica**

Para este estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué beneficios aporta la terapia de hipotermia inducida en comparación con la terapia combinada con fármacos en pacientes neonatos con encefalopatía hipoxémica-isquemia y qué cuidados de enfermería se asocian?

Dicha pregunta se estructura en formato “PICO”, tal y como se aprecia en el cuadro 1.

### **Cuadro 1: Pregunta clínica**

<b>Pregunta PICO: ¿Qué beneficios aporta la terapia de hipotermia inducida en comparación con la terapia combinada con fármacos en pacientes neonatos con encefalopatía hipoxémica-isquemia y qué cuidados de enfermería se asocian?</b>	
<b>P (Pacientes)</b>	Neonatos con encefalopatía hipoxémica-isquemia
<b>I (Intervención)</b>	Terapia de hipotermia inducida
<b>C (Comparación)</b>	Terapia combinada con fármacos
<b>O (Resultados)</b>	Beneficios, riesgos y cuidados de enfermería

**Nota:** Elaboración propia

### **4.3. Términos de búsqueda y descriptores en Ciencias de la Salud**

Para el diseño de la estrategia de búsqueda se definieron las palabras clave oportunas expresándose tanto en lenguaje natural como en lenguaje controlado a partir de los tesauros DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud) y el MeSH (*Medical Subject Headings*) perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (*National Library of Medicine, NLM*). Los anteriores tesauros fueron creados con el objetivo de utilizar una terminología común y estructurada para la búsqueda científica en los procesos de investigación.

En el Cuadro 2 se muestran los descriptores asociados a la pregunta de investigación escogida.

**Cuadro 2: Selección de descriptores**

	Lenguaje natural	DeCS	MeSH
<b>P</b>	Paciente neonato	Recién nacido/Neonato	Newborn/Neonates
	Encefalopatía hipoxémica	Hipoxia encefálica	Brain hypoxia ischemia
	Encefalopatía isquémica	Isquemia encefálica	Cerebral hypoxia ischemia
<b>I</b>	Terapia hipotermia	Hipotermia inducida	Induced hypothermia
<b>C</b>	Terapia combinada	Terapia combinada	Combined modality therapies
<b>O</b>	Eficacia	Eficacia	Treatment efficacy
	Riesgo	Riesgo	Risks
	Cuidados	Cuidados	Nursing care

**Nota:** Elaboración propia.

**4.4. Estrategia de búsqueda**

Para la revisión de la literatura basada en la evidencia se han seleccionado las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus:

- PubMed. Base de datos gratuita que facilita la búsqueda de literatura biomédica, ciencias de la salud y disciplinas relacionadas. Utiliza los términos MeSH posibilitando el acceso a información procedente de varios recursos de la NLM <sup>13</sup>.
- ScienceDirect. Fuente de datos que combina publicaciones científicas, técnicas y de salud: revistas, libros, artículos, etc. Esta plataforma depende de Elsevier, editorial que ayuda a investigadores y profesionales de la salud a ampliar su campo de conocimiento y mejorar sus resultados en la salud <sup>14</sup>.
- Scopus. Es una base de datos vinculada a Elsevier que brinda acceso a citas, resúmenes, herramientas analíticas y datos vinculados a 240 disciplinas <sup>15</sup>.

Para realizar la búsqueda, se han combinado los descriptores MeSH con los booleanos “AND” y “OR” en cada una de las bases de datos. La tabla 1 presenta la secuencia de búsqueda y el número de estudios hallados (N=4819) sin aplicar filtros ni criterios de inclusión y exclusión.

**Tabla 1: Secuencia de búsqueda en cada base de datos y primeros “resultados”**

Base de datos	Fecha de búsqueda	Ruta de búsqueda	N.º estudios
<b>PubMed</b>	06/02/23	(((((newborn[Title/Abstract]) OR (neonates[Title/Abstract])) AND (brain hypoxia ischemia[Title/Abstract])) OR (cerebral hypoxia ischemia[Title/Abstract])) AND (induced hypothermia[Text Word]))	1
<b>ScienceDirect</b>	06/02/23	((((newborn OR neonates) AND (brain hypoxia ischemia OR cerebral hypoxia ischemia)) AND (induced hypothermia))	3.195
<b>Scopus</b>	16/02/23	(TITLE-ABS-KEY (newborn) OR TITLE-ABS-KEY (neonates) AND TITLE-ABS-KEY (brain AND hypoxia AND ischemia) OR TITLE-ABS-KEY (cerebral AND hypoxia AND ischemia) AND TITLE-ABS-KEY (induced AND hypothermia))	1.623
<b>TOTAL</b>			<b>4.819</b>

**Nota:** Elaboración propia.

Seguidamente, la tabla 2 muestra el número de estudios hallados a los cuales se les ha aplicado una serie de filtros con la finalidad de concretar la búsqueda, siendo el global de trabajos resultante (N= 337). Los filtros han sido aplicados de forma automática en las tres bases de datos.

**Tabla 2: Resultados con filtros automáticos**

Base de datos	Nº estudios	Filtros	Nº estudios
PubMed	1	Temporal (5 años)	1
ScienceDirect	3.195	Temporal (5 años) y Acceso abierto	86
Scopus	1.623	Temporal (5 años), Idioma (inglés, español), Texto completo, Artículo, Revisión, Humanos	250
<b>TOTAL</b>			<b>337</b>

**Nota:** Elaboración propia.

A partir de (N=337) y previo a la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión se utilizó la herramienta de búsqueda de trabajos duplicados de Mendeley Desktop, identificando tres artículos repetidos y retirados en la base de datos Scopus, quedando un (N=334).

#### **4.5. Criterios de inclusión y exclusión**

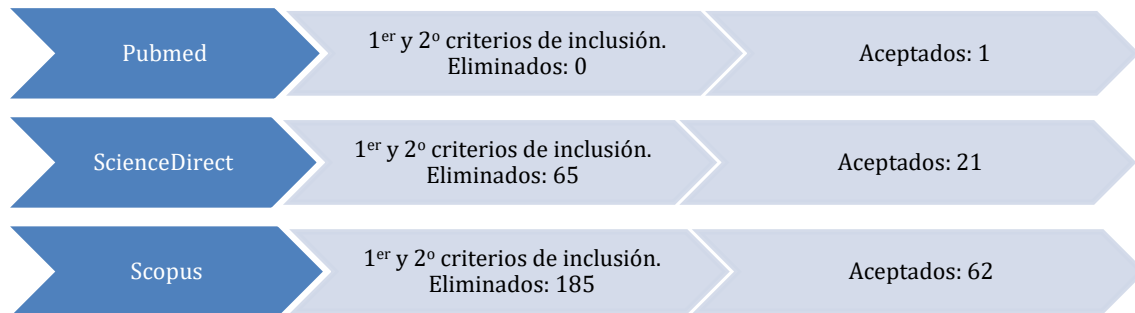
Seguidamente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión seleccionados para este estudio.

##### **4.5.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes neonatos ingresados en UCIN.
- Neonatos diagnosticados con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Los criterios de inclusión seleccionados se aplicaron de forma manual mediante la lectura del título y resumen. La Figura 1 representa los trabajos escogidos teniendo 1 resultado en PubMed, 62 resultados en Scopus y 21 resultados en ScienceDirect, generando un global (N=84).

**Figura 1: Aplicación criterios inclusión**



**Nota:** Elaboración propia.

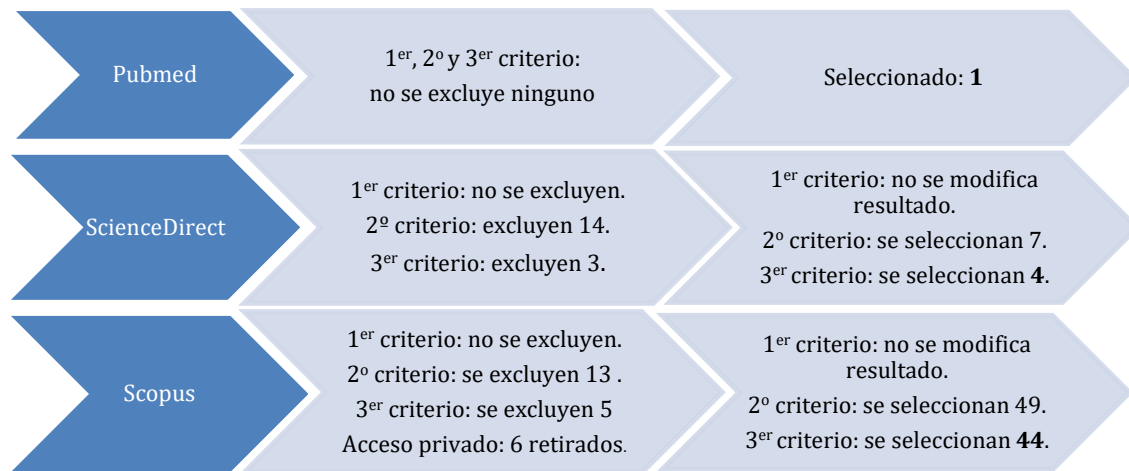
#### 4.5.2. Criterios de exclusión

A partir del número total de estudios incluidos (N=84), mediante lectura del resumen, se aplicaron los criterios de exclusión siguientes:

1. Estudios cuya muestra sean pacientes de más de un mes de vida.
2. Estudios realizados en animales y/o ensayos con células humanas.
3. Estudios no relacionados con el tema clínico.

La aplicación del primer criterio de exclusión no modificó el resultado en ninguna de las bases de datos. Se eliminaron estudios realizados en animales y/o con células humanas quedando 1 artículo de PubMed, 49 trabajos de Scopus y 7 de ScienceDirect. Siguiendo el tercer criterio de exclusión se retiraron un total de 8 estudios; quedando 1 artículo de PubMed, 44 trabajos de Scopus y 4 de ScienceDirect. Se retiraron 6 estudios pertenecientes a la base de datos Scopus, ya que su descarga no fue posible por ser de acceso cerrado, dato no detectado al aplicar los filtros automatizados. El resultado final fue de (N=43) estudios. El proceso se detalla en la figura 2.

**Figura 5: Aplicación criterios exclusión**



**Nota:** Elaboración propia.

#### **4.6. Evaluación de la Calidad Metodológica**

La evaluación metodológica se realizó en función del diseño de cada estudio. Se aplicaron:

- El Programa de Habilidades en Lectura Crítica en Español “Critical Appraisal Skills Programme” (CASPe) <sup>16</sup>
- Instituto de Joana Briggs “Joana Briggs Institute” (JBI) <sup>17</sup>.

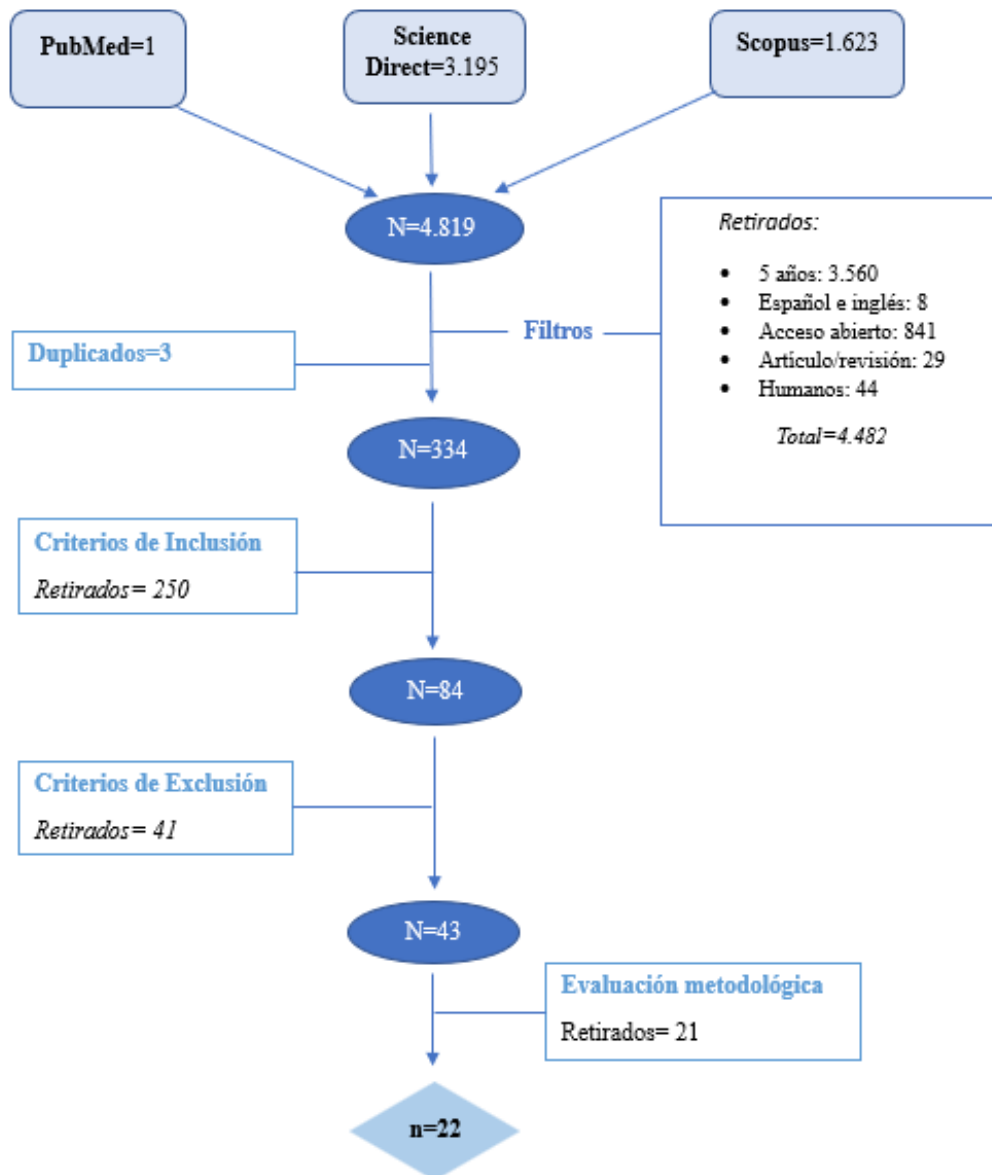
Se utilizó JBI para puntuar la calidad metodológica de estudios de casos, estudios analíticos trasversales y casos clínicos; CASPe para el resto.

Tras aplicar lectura crítica se eliminan 21 estudios por no cumplir los criterios de las herramientas empleadas. Se aceptó que un estudio era metodológicamente adecuado si obtenía una puntuación con niveles iguales o superiores a 7 puntos. Tras la evaluación metodológica quedó una muestra (n=22) a partir de la cual se respondieron los objetivos planteados en esta revisión, mediante lectura a texto completo. En el Anexo 1 se encuentra la tabla resumen de la evaluación metodológica.

## 5. Resultados

A continuación, se muestra el diagrama de flujo que resume la estrategia de búsqueda que se ha seguido en el estudio:

Figura 13: Resultados. Diagrama de flujo

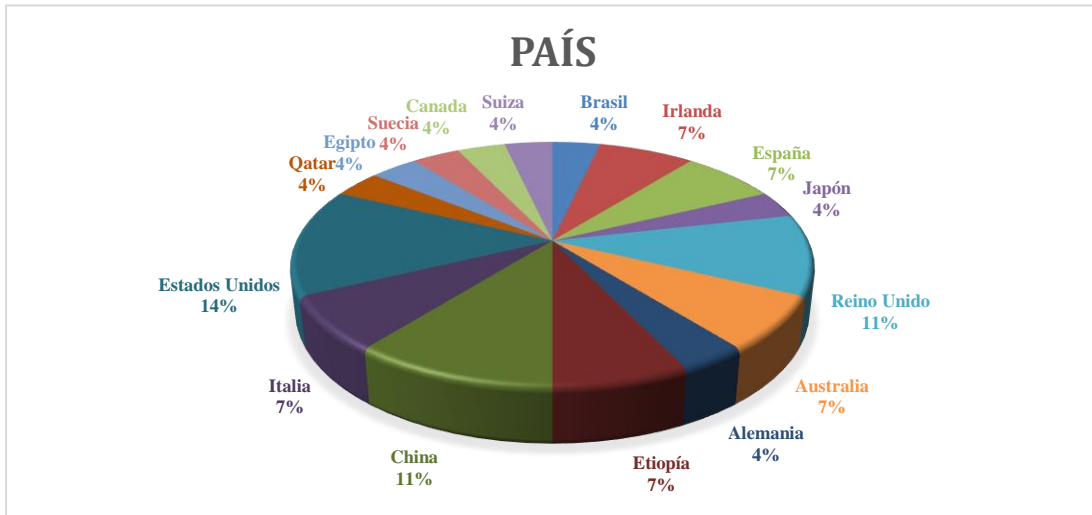


Nota: Elaboración propia.



En las figuras 4, 5, 6 y 7 se presentan los resultados relacionados con el país y año de publicación, el idioma y la editorial los 22 artículos seleccionados.

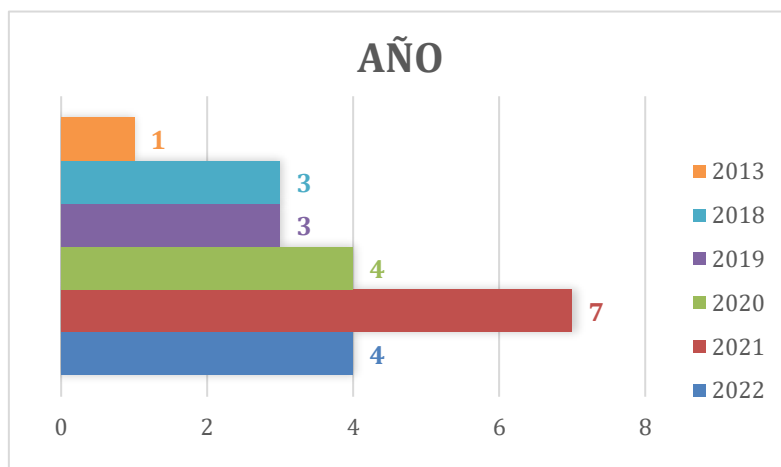
**Figura 21: País de publicación expresado en porcentaje**



Nota: Elaboración propia.

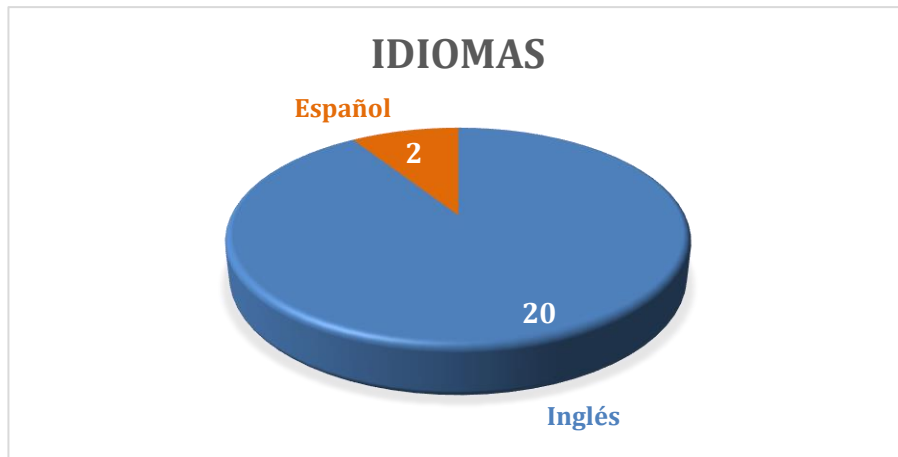
Los resultados de la Figura 5 indican que se incluyó en la revisión un artículo, perteneciente a la base de datos PubMed, que no fue eliminado de forma automática durante el proceso de filtrado. Se ha incluido en la búsqueda ya que presentaba relevancia.

**Figura 29: Distribución de los artículos según el año de publicación**



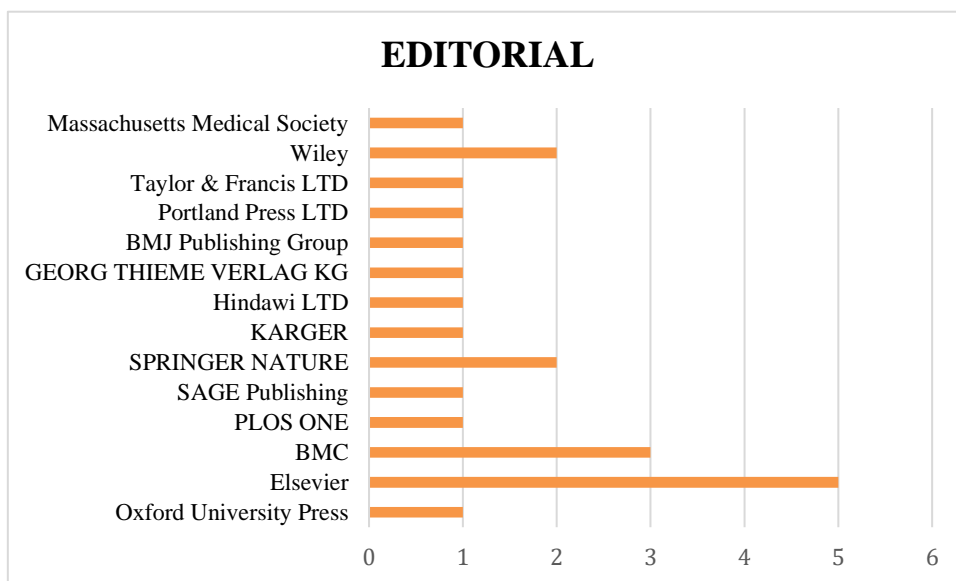
Nota: Resultados expresados en frecuencias. Elaboración propia.

**Figura 37: Clasificación de los artículos según idioma**



**Nota:** Resultados expresados en frecuencias. Elaboración propia.

**Figura 45: Editoriales de publicación de cada artículo**



**Nota:** Resultados expresados en frecuencias. Elaboración propia.

Seguidamente, en la tabla 3 se encuentran los resultados obtenidos después de la lectura completa de cada artículo respondiendo a los objetivos establecidos planteados.

**Tabla 3a. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
<b>Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings: A systematic review.</b>	<b>Galvao T. F., Silva M. T., Marques M. C., Oliveira N. y Pereira M. G.</b>	TH: Disminución de la mortalidad, discapacidad física y deterioro neuronal.	TH: no se puede determinar exactamente la eficacia por el impacto de otros factores en la terapia.	-Dispositivos de TH: País con recursos económicos: terapia con manta corporal. País sin recursos: paquetes de gel hechos de plástico y preparar a parteras y hacer equipos de actuación para el hogar.
<b>Uterine activity in labour and the risk of neonatal encephalopathy: a case control study</b>	<b>Reynolds A., Murray M., Geary M., Ater S. y Hayes B.</b>	<b>No aporta</b>	TH: no puede revertir el daño cerebral ya producido.  TC: no ha mostrado efecto considerable.	<b>No aporta</b>
<b>Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica</b>	<b>Vega-del-Vala C., Arnaezb J., Caseriod S., Gutiérrez E. P., Castañón L., Benito M., Garcia-Alix A. y Grupo ARAHIP</b>	TH: buen efecto y aplicación según estándares en España.	TH: Diferencias en la aplicación de la terapia y diferencia entre centros para alcanzar Tª diana.	Antibióterapia, NE y NP, soporte respiratorio, sedoanalgesia, control de temperatura, neuromonitorización con EEG y rScO2, y cuidado a padres.

**Tabla 3b. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
Combination therapy with erythropoietin, magnesium sulfate and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: an open-label pilot study to assess the safety and feasibility	Nonomura M., Harada S., Asada Y., Matsumura H., Iwami H., Tanaka Y. y Ichiba H.	TH: efectos significativos TC con EPO y sulfato de magnesio: efectos neuroprotectores y seguridad a corto plazo.	TH: insuficiente efecto en más del 30% de los pacientes. TC: faltan estudios de seguridad a largo plazo.	Monitorización de signos vitales y de frecuencia cardiaca, asistencia ventilatoria y alimentación, fenobarbital en convulsiones.
Cooling in mild encephalopathy: Costs and perils of therapeutic creep	Kumar V., Singla M. y Thayyil S.	TH: beneficiosa en EHI moderada-grave.	TH: más riesgos que beneficios en la EHI leve.	<b>No aporta</b>
Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo- controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III)	Maiwald C. A., Annink K. V., Rüdiger M., Benders M. J. N. L., Van Bel F., Allegaert K., Naulaers G., Bassler D., Klebermaß-Schrehof K., Vento M., Guimarães H., Stiris T., Cattarossi L., Metsäranta M., Vanhatalo S., Mazela J., Metsvaht T., Jacobs, Y. y Franz A.R.	<b>No aporta</b>	TC con alopurinol: tiene efecto solo, pero con TH no se sabe aún farmacocinética y hay que establecer dosis.	<b>No aporta</b>

**Tabla 3c. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
<b>Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials</b>	<b>Beletew B., Bimerew M., Gebremichael B., Mengesha A., Kassaw M., Gebremeskel T. y Alebachew W.</b>	TH: efecto para EHI moderada-grave y disminución de mortalidad.  Los dos métodos de enfriamiento son efectivos.	TH: no misma calidad en todos los países.  Dispositivo de la cabeza es menos eficaz.	Terapia intravenosa, soporte ventilatorio, pulsioximetría, antibióticos, anticonvulsivos y test.
<b>Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic–ischemic encephalopathy</b>	<b>Yang T. y Shan L.</b>	TH leve: efecto en EHI porque reduce el estrés oxidativo, la lesión cerebral y los niveles de NSE. Mejor 72h que 48h.	<b>No aporta</b>	<b>No aporta</b>
<b>Erythropoietin monotherapy for neuroprotection after neonatal encephalopathy in low-to-middle income countries: a systematic review and meta-analysis</b>	<b>Ivain P., Montaldo P., Khan A., Elagovan R., Burgod C., Moreno M., Pant S. y Thayyil S.</b>	TH: beneficiosa en países de ingresos altos.  TC con EPO: en estudio en países de ingresos altos.	TH: no se puede medir la eficacia en los países de ingresos bajos por lo que se busca terapias alternativas como la EPO en monoterapia (estudiada como buena alternativa)	<b>No aporta</b>

**Tabla 3a. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
<b>High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial – Background, Aims, and Study Protocol</b>	<b>Juul S., Comstock B., Heagerty P., Mayock D., Goodman A., Hauge S., Gonzalez F. y Wu Y.</b>	TC con EPO: efectos neuroprotectores y neurodegenerativos. Disminuye discapacidad a nivel neurológico y los costes.	TC EPO: falta determinar estudios fase III.	<b>No aporta</b>
<b>Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España</b>	<b>Arnaez J., Herranz-Rubia N., Garcia-Alix A. y Grupo de Trabajo ESP-EHI.</b>	TH: tratamiento estándar para la EHI pero necesidad de mejora de manejo asistencial	<b>No aporta</b>	Alimentación, sedación, monitorización con EEG y SpO2, uso de escalas clínicas y trato con los padres.
<b>Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review &amp; meta-analysis of clinical trials</b>	<b>Ahmed J., Pullattayil A.K., Robertson N.J. y More K.</b>	Melatonina: beneficios neuroprotectores por si solos en neonatos	TH: no disminuye mortalidad países de ingresos bajos. Peligro de sepsis.  TC con melatonina No aplicable en todos los casos	<b>No aporta</b>

**Tabla 3e. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
<p><b>Neural Function Recovery and Safety of Mild Hypothermia Therapy Combined with Monosialotetrahexosylganglioside on Neonatal Asphyxia Complicated by Hypoxic Ischemic Encephalopathy</b></p>	<p><b>Ge J., Jiao X., Qi F. y Li H.</b></p>	<p>TH: Disminuye mortalidad, mejora función neuronal y respuesta inflamatoria</p> <p>TC: mejora función neuronal, regeneración nerviosa, disminuye tiempo de recuperación y complicaciones: epilepsia, parálisis cerebral e insuficiencia respiratoria.</p>	<p>TH: necrosis cutánea, arritmias e insuficiencia respiratoria.</p> <p>TC: falta de eficacia e impacto a largo plazo.</p>	<p><b>No aporta</b></p>
<p><b>Outcome of Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated by Whole Body Cooling and Magnesium Sulfate</b></p>	<p><b>Abdel-Aziz S.M., Abdel Rahman M., Shoreit A., Ez El Din M., Hamed E.A. y Fathalla Gad E.</b></p>	<p>TH: estabilización de la producción de proteínas, control de la actividad microglial y de las citoquinas, atenuación en la liberación de neurotransmisores excitadores y de la apoptosis. Los dos métodos de enfriamiento son efectivos. TC con sulfato de magnesio: disminución del tiempo de ventilación y soporte respiratorio, del tiempo en iniciar la alimentación, tiempo de hospitalización y convulsiones. Atenuación de la oligodendrocitosis y muerte celular.</p>	<p>TC con sulfato de magnesio: no efectos a largo plazo probados.</p>	<p><b>No aporta</b></p>

**Tabla 3f. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
<b>Outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in centres with and without active therapeutic hypothermia: A nationwide propensity score-matched analysis</b>	<b>Shiple L., Mistry A., Sharkey D.</b>	TH inmediata disminuye la lesión neuronal y por tanto las convulsiones y su impacto en el recién nacido. Evita el sobreenfriamiento	TH tardía: mayor probabilidad de convulsiones e impacto de los fármacos anticonvulsivos a largo plazo.	<b>No aporta</b>
<b>Pharmacokinetics and short-term safety of the selective NOS inhibitor 2-iminobiotin in asphyxiated neonates treated with therapeutic hypothermia</b>	<b>Favié L., Peeters-Scholte C., Bakker A., Tjabbes H., Egberts T., Van Bel F., Rademaker C., Vis P. y Groenendaal F.</b>	TH: terapia estándar la disminuir el daño cerebral en países occidentales.  TC con 2-aminobiotina: segura a corto plazo.	TH: disminución de los efectos de los diuréticos.	<b>No aporta</b>
<b>Potential protective effects of bilirubin following the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with hypothermia therapy</b>	<b>Zou L., Yuan H., Liu Q., Lu C. y Wang L.</b>	TH: efecto neuroprotector visto en RM.	<b>No aporta</b>	<b>No aporta</b>



**Tabla 3g. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study	Filippi L., Fiorini P., Catarzi S., Berti E., Padrini L., Landucci E., Donzelli G., Bartalena L., Fiorentini E., Boldrini A., Giampietri M., Scaramuzza R.T., la Marca G., Della Bona M.L., Fiori S., Tinelli F., Bancale A., Guzzetta A., Cioni G., Pisano T., Falchi M. y Guerrini R.	TH: disminución de la mortalidad y discapacidad de los 18 a los 24 meses de vida.  TC con topiramato: parece ser segura y puede ser un tratamiento epiléptico para la parálisis cerebral o la disminución en el impacto de vida de la EHI.	TC con topiramato: eficacia no probada con la TH. No efecto en la mortalidad ni en las discapacidades intelectuales.	<b>No aporta</b>
Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants (Review)	Bruschettini M., Romantsik O., Moreira A., Ley D. y Thébaud B.	TH: disminución de la mortalidad; mejora del resultado neurocognitivo a los 18 meses de edad; disminución del metabolismo, neuroinflamación, apoptosis, disfunción mitocondrial y radicales libres.  TC con células madre: factor neuroprotector.	TC con células madre: ni eficacia ni seguridad.	<b>No aporta</b>

**Tabla 3h. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
<b>Treatment device for neonatal birth asphyxia related Hypoxic Ischemic Encephalopathy</b>	<b>Zewdie R., Getachew L., Dubele G., Oluma A., Israel G., Dese K. y Lamesgin Simegn G.</b>	TH: disminuye la mortalidad. En este estudio se ha desarrollado un nuevo dispositivo low-cost para intentar implantar en países no desarrollados.	TH: usa sistemas de enfriamiento y calentamiento que producen carga adicional en los profesionales sanitarios y en las familias de los bebés.	<b>No aporta</b>
<b>Trial of Erythropoietin for Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns</b>	<b>Wu Y., Comstock B.A., Gonzalez F.F., Mayock D.E., Goodman A.M., Maitre N.L., Chang T., Van Meurs K.P., Lampland A.L., Bendel-Stenzel E., Mathur A.M., Wu T., Riley D., Mietzsch U., Chalak L., Flibotte J., Weitkamp J., Ahmad K.A., Yanowitz T.D., Baserga M., Poindexter B., Rogers E.E., Lowe J.R., Kuban K., O’Shea T.M., Wisnowski J.L., McKinstry R.C., Bluml S., Bonifacio S., Benninger K.L., Rao R., Smyser C., Sokol G.M., Merhar S., Schreiber M., Glass H., Heagerty P. y Juul S.</b>	TC con EPO: posibles efectos neuroprotectores	TC con EPO: no efecto significativo de la incidencia de la muerte y el neurodesarrollo. Mayor cantidad de efectos adversos en tratamiento a largo plazo y en dosis altas. Efectos tóxicos y mayores anomalías conductuales a los 2-3 años.	<b>No aporta</b>

**Tabla 3i. Resultado final de la búsqueda de literatura**

Título	Autores	Beneficios	Riesgos	Cuidados
<b>Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy (Review)</b>	<b>Rüegger C., David P. y Cheong J.</b>	TC con xenón: no aumenta los efectos adversos en comparación aplicación sola de la TH. Complicaciones como arritmias, hipotensión persistente y complicaciones respiratorias y derivadas de la intubación.	TC con xenón: no es segura ni eficaz todavía y su aplicación está restringida a países de ingresos altos.	<b>No aporta</b>

**Nota:** El conjunto de tablas 3 han sido realizadas por la autora de este estudio.

## **6. Discusión**

Tras la revisión realizada cabe destacar, que la mayor parte de los estudios utilizados procedían de países extranjeros; únicamente un 7% (n=2) fueron realizados en España. Todos los estudios incluidos fueron publicados en editoriales consideradas de prestigio e incluidas en Journal Citation Report (JCR) y la mayor parte de ellos 32% (n=7) se publicaron en el año 2021.

La terapia de hipotermia es el tratamiento estándar y ofrece efectos significativos sobre la encefalopatía hipóxico-isquémica según indican autores como Vega-del-Vala C. et al., Nonomura M. et al., Arnaez J. et al. y Favié L. et al.,<sup>18-21</sup>. Dentro de todos los beneficios que tiene esta terapia, el más destacado en la literatura es la disminución de la mortalidad en neonatos <sup>22-26</sup>. Además, Bruschetti M et al. y Abdel-Aziz S.M., et al.<sup>26,27</sup> añaden que tiene efecto en la disminución del daño neuronal mejorando los resultados neurocognitivos a los 18 meses de edad y minimizando la discapacidad física. A parte genera un descenso del metabolismo, mejora de la respuesta inflamatoria, potencia la actividad mitocondrial, atenúa la liberación de neurotransmisores excitadores y frena la apoptosis celular.

Sin embargo, algunos autores limitan el efecto de la TH a ciertas condiciones. Por una parte, Ivain P et al. <sup>28</sup> solamente aseguran su efecto en los países de altos ingresos por sesgos de información y falta de implantación de la terapia en los países de bajos ingresos debido a sus costes. Es por ello por lo que se están desarrollando nuevos dispositivos destinados a estos países para facilitar el tratamiento de la EHI y disminuir su impacto según muestran Zewdie R. et al. en su artículo <sup>29</sup>. Por otra parte, Kumar V. et al. y Beletew B. et al. <sup>23,30</sup> han mostrado beneficios significativos únicamente en la EHI moderada-grave ya que la relación riesgo-beneficio en el estadio leve no indicaría dicho tratamiento. Finalmente, tanto el método de enfriamiento total (manta de hipotermia) como el parcial (casco especial) han aportado los mismos efectos frente a la enfermedad hasta el momento, según determinan Abdel-Aziz S.M. et al. y Beletew B. et al. <sup>23,27</sup>, pudiendo utilizar los dos dispositivos indistintamente.

En cuanto a los riesgos que conlleva la TH, Galvao T. F. et al., Ivain P. et al., Vega-del-Vala C. et al. están de acuerdo en que no se puede determinar su eficacia y seguridad de forma exacta <sup>18,22,28</sup>. La explicación a ello es porque no existe consenso entre profesionales de distintos países, incluso falta consenso entre Centros sanitarios de un mismo país; condicionando que la aplicación de la TH no sea utilizada de forma estandarizada. Por otra parte, tampoco hay consenso entre qué recursos son precisos y qué temperatura ha de ser la temperatura diana. Nonomura M. et al. <sup>19</sup> especifican que la TH fue insuficiente, como tratamiento único, para evitar la muerte o discapacidad del neurodesarrollo en más del 30% de los pacientes analizados en su estudio; aparte de que Reynolds A. et al. <sup>31</sup> aportan que no se puede revertir el daño ya generado por la EHI.

Asimismo, se ha demostrado que aquellos pacientes sometidos a la terapia de hipotermia pueden sufrir necrosis cutánea debido al contacto de la piel con los dispositivos de hipotermia, arritmias e incluso insuficiencias respiratorias por la privación del sistema cardiorrespiratorio según observan Ge J. et al. <sup>24</sup>. Shipley L. et al. <sup>32</sup> añaden que la aplicación tardía de la TH provoca un aumento en las convulsiones provocadas por la EHI y afecta al impacto de los fármacos anticonvulsivos a largo plazo. Favié L. et al. <sup>33</sup> también indican que la TH disminuye la eficacia de los fármacos diuréticos. Por último, la TH tiene como inconveniente la alta carga de trabajo para las enfermeras relacionada con la complejidad de los sistemas de enfriamiento y posterior recalentamiento, pudiendo llevar a ser otro riesgo como bien detallan Zewdie R. et al. <sup>29</sup>.

En relación con la terapia combinada con agentes neuroprotectores, algunos autores muestran acuerdo en que podría ser una nueva vía de tratamiento de la EHI que mejorara los efectos de la TH. Nonomura M. et al., Ivain P. et al., Juul S. et al. y Wu Y. et al. <sup>19,28,34,35</sup> coinciden en que la Eritropoyetina está siendo uno de los fármacos con resultados más prometedores debido a sus cualidades neuroprotectoras y regenerativas, y por tener una gran ventana terapéutica. Su uso puede llegar a reducir la mortalidad y el deterioro neuronal de los neonatos en los primeros meses de vida según indican Ivain P. et al. y Juul S. et al. <sup>28,34</sup>. Además, Juul et al. <sup>34</sup>, indican que en los últimos estudios se está evidenciando una disminución de la parálisis cerebral.

Otro de los fármacos que está mostrando mayores beneficios ha sido el Sulfato de Magnesio en combinación con la TH. Abdel-Aziz S.M. et al. y Nonomura M. et al. llegan a la conclusión que esta terapia combinada reduce el tiempo de ventilación mecánica y favorece la iniciación de la alimentación oral en comparación con aquellos neonatos sometidos únicamente a TH <sup>19,27</sup>.

Aunque la EPO y el Sulfato de Magnesio han ofrecido beneficios en combinación con la TH, los autores aseguran que faltan estudios de seguridad a largo plazo para establecer su efecto en los neonatos con EHI <sup>19,27,34</sup>. Además, Wu Y. et al. <sup>35</sup> indican, sobre la EPO, que no hay un efecto significativo en la incidencia de muerte y el neurodesarrollo, e incluso provoca efectos adversos y mayores anomalías conductuales a los 2-3 años y en dosis altas.

Otros fármacos como la melatonina, el monosialotetrahexosilgangliósido, la 2-aminobiotina, el topiramanto, las intervenciones con células madre y el xenón administrados en terapia combinada también han mostrado resultados positivos; aunque los autores indican que hay pocos estudios que puedan avalar su seguridad y uso como tratamiento estandarizado para EHI en neonatos <sup>24-26,33,36,37</sup>. Por otra parte, también se ha probado el uso del alopurinol en TC pero no ha demostrado efectos significativos junto con la TH por no saber la farmacocinética y las dosis exactas del fármaco a administrar según justifican Maiwald C. et al. <sup>38</sup>.

Tal y como se muestra en los estudios, independientemente de que se estén obteniendo resultados prometedores con la TC para el tratamiento de la EHI en neonatos, se necesitan futuras líneas de investigación que aseguren sus efectos a largo plazo <sup>27</sup>. Por consiguiente, los autores designan a la TH segura y efectiva como tratamiento, aunque no pueda revertir el daño ya creado <sup>19,25,27</sup>. Incluso Abdel-Aziz S.M. et al. <sup>27</sup> especifican que la TH es económica y fácil de implementar si se tienen los recursos y materiales de enfriamiento suficientes.

Los cuidados de enfermería relacionados con la terapia de hipotermia que se han nombrado en los artículos han sido escasos y poco detallados. Sí es cierto que todos han coincidido en que la monitorización de los signos vitales como ahora la frecuencia cardíaca y respiratoria, la saturación de oxígeno y la temperatura son cruciales durante todo el proceso <sup>18-20,23</sup>. La neuromonitorización con EEG es otro de los signos que se deben controlar en los neonatos con esta patología y en los cuales es importante que enfermería esté formada según destacan Vega-del-Vala C. et al. y Arnaez J. et al. <sup>18,20</sup>. Las enfermeras también se van a encargar de manejar el soporte ventilatorio, controlar la nutrición enteral y parenteral del neonato, así como la iniciación a la alimentación oral y administración de antibioterapia, sedoanalgesia y anticonvulsivos <sup>18-20,23</sup>.

Finalmente, el /la enfermero/a debe de cumplimentar durante todo el proceso de TH escalas clínicas y test para la correcta valoración y seguimiento del neonato con EHI según indican Beletew B. et al. y Arnaez J. et al. <sup>20,23</sup>. Además, Vega-del-Vala C. et al. y Arnaez J. et al. <sup>18,20</sup> han visto que dotar a enfermería de suficientes competencias en comunicación es necesario para mejorar los cuidados que precisan tanto padres como familiares debido a la complejidad de la terapia y de la patología en sí misma.

Para concluir, es importante señalar que la mayor parte de los estudios indican que ambas terapias precisan evaluación a largo plazo para poder alcanzar resultados generalizables, lo que indica que se necesita más estudio al respecto de los tratamientos y cuidados en la EHI.

## **7. Conclusiones**

La terapia de hipotermia es el tratamiento estándar actual en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales para la mejora del impacto de la encefalopatía hipóxico-isquémica en los neonatos que la padecen.

Los beneficios de la TH son: disminución de la mortalidad y del daño cerebral; disminución en la aparición de discapacidades físicas a largo plazo; descenso del metabolismo; mejora de la respuesta inflamatoria; potenciación de la actividad mitocondrial; atenuación la liberación de neurotransmisores excitadores; y cese de la apoptosis celular.

Sin embargo, los agentes neuroprotectores como la eritropoyetina y el sulfato de magnesio están ofreciendo mejores resultados en combinación con la TH en cuanto al aumento del tiempo de vida, la mejora de la discapacidad neuronal y el descenso de probabilidad de poder padecer parálisis cerebral. Es por ello, que la TC combinada frente a la TH podría tener mejores resultados y ser una futura estrategia de afrontamiento de la EHI en las UCIN. A parte de estos fármacos citados anteriormente, se están probando otros agentes neuroprotectores como son la melatonina, el monosialotetrahexosilgangliósido, la 2-aminobiotina el topiramanto, las intervenciones con células madre y el xenón, aunque por el momento no muestran suficiente seguridad.

Por otro lado, enfermería tiene un papel esencial en el manejo de los neonatos con EHI y en la implementación de los cuidados de enfermería relacionados con la TH: monitorización de los signos vitales; control de la neuromonitorización con EEG; manejo del soporte ventilatorio; control de la nutrición enteral y parenteral del neonato; iniciación de la alimentación oral; y administración de antibioterapia, sedoanalgesia y anticonvulsivos.

Las enfermeras son una de las fuentes de información importante y han de colaborar activamente en el proceso de comunicación con los padres y los familiares. Sin embargo, los autores determinan que es necesario detectar aspectos de mejora asistencial, generar protocolos y guías clínicas que aseguren la calidad asistencial.



## **8. Limitaciones**

En primer lugar, no ha sido posible utilizar todos los descriptores en la secuencia de búsqueda debido a que la literatura resultante al combinarlos era inexistente. En concreto no han sido utilizados: “Combined modality therapies”; “Risks”; “Treatment efficacy”; y “Nursing care”.

En segundo lugar, en el caso concreto de Pubmed, sólo ha habido un resultado pertinente sin introducir ningún filtro ni criterio de inclusión y exclusión. Esto podría justificarse por lo relativamente nuevo que puede llegar a ser el problema a estudio, su implantación en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales; así como su tratamiento y más aún los cuidados de enfermería oportunos. Además, por estas mismas razones se han tenido que descartar muchos de los artículos posterior a la evaluación de la calidad metodológica debido a que se trataban de estudios preclínicos tanto celulares como en animales; a parte de estudios clínicos entre la fase 0-III.

En tercer lugar, se incluyó en la revisión un artículo del 2013 perteneciente a la base de datos PubMed ya que no fue eliminado de forma automática durante el proceso de filtrado y, por lo tanto, no entraría dentro del periodo de 5 años establecido en el filtrado en las bases de datos ScienceDirect y Scopus.

Finalmente, y en relación con los cuidados de enfermería, sólo se han encontrado en toda la búsqueda de la literatura 5 artículos relacionados con el tema. Esto ha sido un problema que ha limitado la información con respecto a los cuidados.

## **9. Referencias bibliográficas**

1. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya y Ministerio de Sanidad SS e I. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica e Hipotermia Terapéutica. Guía para madres y padres. [Internet]. 2014. p. 52. Available from: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC\\_535\\_EHI\\_AQUAS\\_paciente.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_535_EHI_AQUAS_paciente.pdf)
2. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2011;75(5). Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-neuroproteccion-con-hipotermia-el-recien-articulo-S169540331100381X?referer=buscador>
3. García-Alix A, Biarge MM, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2008;11. Available from: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
4. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, et al. Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2018;89(1):12–23. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-incidencia-encefalopatia-hipoxico-isquemica-e-implementacion-articulo-S1695403317302746>
5. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2014;81(1). Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-seguimiento-recien-nacidos-con-encefalopatia-articulo-S1695403313003330>
6. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, Diez-Delgado J, Benavente-Fernández I, Tofé I, et al. Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España. An Pediatr (Engl Ed) [Internet].

- 2020;92(5):286–96. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-atencion-integral-del-neonato-con-articulo-S1695403319302048>
7. Solaz-García ÁJ, Gómez-Tejero R, Ángel-Sefa MJ, Borrás-Vañó MJ, Parra-Sáiz I, Montejano-Lozoya R. Cuidados enfermeros en neonatos con hipotermia terapéutica. Una experiencia de 5 años. *Enfermería Integral* [Internet]. 2018;120:33–9. Available from: <https://www.enfervalencia.org/ei/120/ENF-INTEG-120.pdf>
  8. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2019;91(1):59.e1-59.e7. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-terapia-combinada-frente-encefalopatia-hipoxico-isquemica-articulo-S1695403319301730>
  9. Vento M, Tofé I, Pavón A, Nuñez A, Loureiro B, Cabañas F, et al. Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2017;88(4):228.e1-228.e9. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-estres-oxidativo-asfixia-perinatal-encefalopatia-articulo-S1695403317302060>
  10. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2011;75(5). Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-neuroproteccion-con-hipotermia-el-recien-articulo-S169540331100381X>
  11. Remón A, Alarcón A, Arca G, Hernanz N y Grupo Neo Neuro. Manejo del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.
  12. Agra-Varela Y, Aguayo-Maldonado J, Álvarez-González MC, Botet-Mussons, F, Bustos-Lozano G, Díaz-Torres P, Echániz-Urcelay I, Fernández-Lorenzo, JR, Garcia-Franco M, Gómez-Papi A, Hernández-Aguilar MT. Unidades de neonatología. Estándares y recomendaciones de calidad [Internet]. 2014. p. 175. Available from:

- [https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/NEONATOLOGIA\\_Accesible.pdf](https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/NEONATOLOGIA_Accesible.pdf)
13. Medicine NL of. PubMed [Internet]. Descripción general de PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>
  14. Elsevier. ScienceDirect [Internet]. Haciendo avanzar la ciencia. Available from: <https://www.elsevier.com/solutions/sciencedirect>
  15. Elsevier. Scopus [Internet]. Tu brillo, conectado. Available from: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus>
  16. CASP international. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español Critical Appraisal Skills Programme Español [Internet]. 2022. Available from: <https://redcaspe.org/sobre-nosotros/>
  17. The University of Adelaide. Instituto de Joana Briggs “Joana Briggs Institute” [Internet]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/know/jbi-resources>
  18. Vega-del-Val C, Arnaez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Castañón L, Benito M, et al. Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97(1):30–9.
  19. Nonomura M, Harada S, Asada Y, Matsumura H, Iwami H, Tanaka Y, et al. Combination therapy with erythropoietin, magnesium sulfate and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: an open-label pilot study to assess the safety and feasibility. *BMC Pediatr*. 2019;11–6.
  20. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, Diez-Delgado J, Benavente-Fernández I, Tofé I, et al. Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(5):286–96.
  21. Favié LMA, Broek PH Van Den. Erratum: Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated

- Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia (Neonatology (2019) 116 (154–62) DOI: 10.1159/000499330). Neonatology. 2020;117(3):384.
22. Galvao TF, Silva MT, C. Marques MC, de Oliveira ND, Pereira MG. Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings: A systematic review. J Trop Pediatr [Internet]. 2013;59(6):453–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&N EWS=N&AN=2013768149>
  23. Abate BB, Bimerew M, Gebremichae B, Kassie AM, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxicischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. PLoS One [Internet]. 2021;16(2 February 2021):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247229>
  24. Ge J, Jiao X, Qi F, Li H. Neural Function Recovery and Safety of Mild Hypothermia Therapy Combined with Monosialotetrahexosylganglioside on Neonatal Asphyxia Complicated by Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Comput Math Methods Med. 2021;2021.
  25. Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine [Internet]. 2018;31(8):973–80. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1304536>
  26. Bruschetti M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;2020(8).
  27. Abdel-Aziz SM, Rahman MSMA, Shoreit AH, Din ME El, Hamed EA, Gad EF. Outcome of Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated by Whole Body Cooling and Magnesium Sulfate. Journal of Child Science. 2021;11(1):E280–6.

28. Ivain P, Montaldo P, Khan A, Elagovan R, Burgod C, Morales MM, et al. Erythropoietin monotherapy for neuroprotection after neonatal encephalopathy in low-to-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2021;41(9):2134–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-021-01132-4>
29. Zewdie R, Getachew L, Dubele G, Oluma A, Israel G, Dese K, et al. Treatment device for neonatal birth asphyxia related Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021;21(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02970-z>
30. Kumar V, Singla M, Thayyil S. Cooling in mild encephalopathy: Costs and perils of therapeutic creep. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021;26(3):101244. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101244>
31. Reynolds AJ, Murray ML, Geary MP, Ater SB, Hayes BC. Uterine activity in labour and the risk of neonatal encephalopathy: a case control study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;274:73–9.
32. Shipley L, Mistry A, Sharkey D. Outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in centres with and without active therapeutic hypothermia: A nationwide propensity score-matched analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(1):F6–12.
33. Favié LMA, Peeters-Scholte CMPCD, Bakker A, Tjabbes H, Egberts TCG, van Bel F, et al. Pharmacokinetics and short-term safety of the selective NOS inhibitor 2-iminobiotin in asphyxiated neonates treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Res* [Internet]. 2020;87(4):689–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-019-0587-1>
34. Juul SE, Comstock BA, Heagerty PJ, Mayock DE, Goodman AM, Hauge S, et al. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial-Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology*. 2018;113(4):331–8.

35. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, Mayock DE, Goodman AM, Maitre NL, et al. Trial of Erythropoietin for Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(2):148–59.
36. Ahmed J, Pullattayil S AK, Robertson NJ, More K. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review & meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Paediatric Neurology* [Internet]. 2021;31:38–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.02.003>
37. Rügger CM, Davis PG, Cheong JL. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(8).
38. Maiwald CA, Annink K V., Rüdiger M, Benders MJNL, Van Bel F, Allegaert K, et al. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): Study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1–10.

## 10. Anexos

### Anexo 1a. Evaluación de la calidad metodológica

Estudios	Diseño del estudio	Instrumento evaluador	Puntuación
1. Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings: A systematic review	Revisión sistemática	CasPe	8
2. Neurocritical care of premature infants	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
3. Neuroprotective strategies following perinatal hypoxia-ischemia: Taking aim at NOS	Solo indica revisión, carece de sección "metodología".		ELIMINADO
4. The blood brain barrier in cerebral ischemic injury – Disruption and repair	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
5. Uterine activity in labour and the risk of neonatal encephalopathy: a case control study	Estudio de casos y controles	CasPe	10
6. A working model for hypothermic neuroprotection	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
7. Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica	Estudio observacional de cohortes	CasPe	9
8. Combination therapy with erythropoietin, magnesium sulfate and hypothermia for hypoxic-ischemic	Estudio de casos	JBI	9.5
9. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
10. Cooling in mild encephalopathy: Costs and perils of therapeutic creep	Revisión	CasPe	8.5
11. Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
12. Current Therapies for Neonatal Hypoxic-Ischaemic and Infection-Sensitised Hypoxic-Ischaemic Brain Damage	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
13. Diverse actions of cord blood cell therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO



**Anexo 1b.** Evaluación de la calidad metodológica

<b>Estudios</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>Instrumento evaluador</b>	<b>Puntuación</b>
14. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo- controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III)	Ensayo clínico aleatorio de doble ciego	CasPe	9
15. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic- ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials	Revisión sistemática	CasPe	10
16. Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic– ischemic encephalopathy	Estudio prospectivo aleatorio	CasPe	10
17. Erythropoietin monotherapy for neuroprotection after neonatal encephalopathy in low-to-middle income countries: a systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática	CasPe	9
18. Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives	Solo indica revisión, carece de sección “metodología”		ELIMINADO
19. Future perspectives of cell therapy for neonatal hypoxic– ischemic encephalopathy	Solo indica revisión, carece de sección “metodología”		ELIMINADO
20. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial – Background, Aims, and Study Protocol	Ensayos clínicos aleatorio	CasPe	7

**Anexo 1c.** Evaluación de la calidad metodológica

<b>Estudios</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>Instrumento evaluador</b>	<b>Puntuación</b>
21. Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España	Estudio analítico transversal	JBI	7
22. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
23. Managing hypoxic ischaemic encephalopathy in term newborn infant	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
24. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review & meta-analysis of clinical trials	Revisión sistemática	CasPe	8.5
25. Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Perspectives of Neuroprotective and Neuroregenerative Treatments	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
26. Neural Function Recovery and Safety of Mild Hypothermia Therapy Combined with Monosialotetrahexosylganglioside on Neonatal Asphyxia Complicated by Hypoxic Ischemic Encephalopathy	Estudio de casos y controles	CasPe	9
27. Neuroprotection Strategies for Term Encephalopathy	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
28. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO

**Anexo 1d.** Evaluación de la calidad metodológica

<b>Estudios</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>Instrumento evaluador</b>	<b>Puntuación</b>
29. Outcome of Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated by Whole Body Cooling and Magnesium Sulfate	Ensayo clínico aleatorio	CasPe	10.5
30. Outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in centres with and without active therapeutic hypothermia: A nationwide propensity score-matched analysis	Estudio de Cohortes	CasPe	9.5
31. Pharmacokinetics and short-term safety of the selective NOS inhibitor 2-iminobiotin in asphyxiated neonates treated with therapeutic hypothermia	Estudio de cohortes	CasPe	7
32. Potential protective effects of bilirubin following the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with hypothermia therapy	Estudio de Cohortes	CasPe	8
33. Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
34. Recent antiepileptic and neuroprotective applications of brain cooling	Solo indica revisión, carece de sección "metodología"		ELIMINADO
35. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study	Ensayo clínico aleatorio	CasPe	10
36. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants (Review)	Revisión sistemática	CasPe	7

**Anexo 1e.** Evaluación de la calidad metodológica

Estudios	Diseño del estudio	Instrumento evaluador	Puntuación
37. Therapeutic hypothermia and acute brain injury	Solo indica revisión, carece de sección “metodología”		ELIMINADO
38. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy	Solo indica revisión, carece de sección “metodología”		ELIMINADO
39. Therapies for neonatal encephalopathy: Targeting the latent, secondary and tertiary phases of evolving brain injury	Solo indica revisión, carece de sección “metodología”		ELIMINADO
40. Treatment device for neonatal birth asphyxia related Hypoxic Ischemic Encephalopathy	Caso clínico	JB	8
41. Trial of Erythropoietin for Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns	Ensayo clínico aleatorio	CasPe	8.5
42. Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy	Solo indica revisión, carece de sección “metodología”		ELIMINADO
43. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy (Review)	Revisión sistemática	CasPe	10.5

La calidad metodológica de cada artículo se calculó mediante la siguiente puntuación.

- Sí=1 punto
- No se=0,5 puntos
- No= 0 puntos

**Nota:** Elaboración propia