



Artículo de investigación

## Hipotermia terapéutica como estrategia de tratamiento en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica

### Therapeutic hypothermia as a treatment strategy for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

Neyder Contreras-Puentes<sup>a</sup>  
Maryarena Castro-Leones<sup>b</sup>  
Adriana Redondo-Barrera<sup>b</sup>  
Brandon Gutiérrez-Tovar<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Químico Farmacéutico, M.Sc., GINUMED, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena de Indias D.T. y C., Colombia.

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Semilleristas GINUMED, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena de Indias D.T. y C., Colombia.

<sup>c</sup> Médico, Área de Hemato-oncología, Clínica Blas de Lezo, Cartagena de Indias D.T. y C., Colombia.

#### RESUMEN

**Introducción:** la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) afecta la función neurológica de los recién nacidos y causa lesiones cerebrales. La terapia más respaldada es la hipotermia terapéutica, iniciada en las primeras 6 horas posparto para reducirlas. **Objetivo:** realizar una actualización respecto a la eficacia y seguridad de la hipotermia terapéutica en el tratamiento de EHI en neonatos. **Material y métodos:** revisión sistemática de publicaciones actualizadas mediante la guía PRISMA. Se seleccionaron 10 bases de datos con un total de 1.962 artículos basados en los términos claves, los cuales fueron filtrados con criterios de inclusión y exclusión; se encontraron 4 estudios relevantes con adecuada calidad, basados en los cuestionarios de *Critical Appraisal Checklist de Joanna Briggs Institute (JBI)*. **Resultados y discusión:** los resultados indican que la hipotermia terapéutica mediante diferentes métodos, ha demostrado beneficios en la reducción de lesiones cerebrales en neonatos. Sin embargo, se observaron complicaciones y eventos adversos, como coagulación intravascular diseminada, bradiarritmia y trombocitopenia, que indican la necesidad del monitoreo cuidadoso. **Conclusiones:** se ha identificado que la hipotermia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Fecha recibido: 22 de noviembre 2024

Fecha aceptado: 20 de mayo 2025

*Autor para correspondencia.*

Dr. Neyder Contreras Puentes  
neyder.contreras@curvirtual.edu.co

*DOI*

10.31260/RepertMedCir.01217372.1639

Citar este artículo así: N. Contreras-Puentes, M. Castro-Leones, A. Redondo-Barrera, B. Gutiérrez-Tovar. Hipotermia terapéutica como estrategia de tratamiento en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1639>

terapéutica es un tratamiento valioso, es esencial considerar sus diferentes métodos, efectos secundarios y la necesidad de una intervención temprana para mejorar los resultados en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

*Palabras clave:* encefalopatía hipóxico-isquémica; hipotermia terapéutica; neonatos; eficacia; seguridad.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

*Introduction:* hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) affects neurological function in newborns, leading to brain injury. The most widely supported therapy is therapeutic hypothermia, initiated in the first six hours after childbirth to reduce brain damage. *Objective:* to conduct an update on the efficacy and safety of therapeutic hypothermia as treatment for HIE in neonates. *Material and methods:* a systematic review of updated publications using the PRISMA guide. Ten databases were selected including a total of 1.962 articles based on key terms. Inclusion and exclusion criteria were applied for filtering articles; four relevant studies featuring adequate quality were identified based on the *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist* questionnaires. *Results and discussion:* results indicate that therapeutic hypothermia by different methods has shown its benefits in reducing brain injury in neonates. However, complications and adverse events, such as disseminated intravascular coagulation, bradyarrhythmia and thrombocytopenia, were observed, which indicates the need for careful monitoring. *Conclusions:* therapeutic hypothermia has been identified as a valuable treatment. It is essential to consider different method choices, side effects and the need for early intervention to improve outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy.

*Key words:* hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia; neonates; efficacy; safety.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) hace referencia a un síndrome clínico en el cual las funciones neurológicas se han visto afectadas, en especial las del sistema nervioso autónomo con daño a nivel del hipocampo, la corteza prefrontal y el tronco encefálico. Es una de las principales causas de lesión cerebral en el período neonatal<sup>1</sup>, con una incidencia en 1000 nacidos vivos de 1 a 6 en 2018<sup>2</sup>, 3 a 5 en 2019<sup>3</sup>, y 1.5 en 2020.<sup>4</sup>

La hipotermia terapéutica iniciada durante las primeras 6 horas después del nacimiento constituye la terapia más adecuada para la EHI moderada a grave en recién nacidos de 36 semanas o más. La temperatura deberá estar entre 33 y 34 °C durante 72 horas e iniciarse en las 6 horas después del nacimiento, con el fin de disminuir las lesiones cerebrales.<sup>5,6</sup> El tiempo que transcurra antes de que se logre alcanzar la temperatura indicada puede afectar y reducir la eficacia de la terapia con hipotermia, pues el riesgo de obtener resultados deficientes es mayor en zonas con limitaciones para lograr un enfriamiento rápido y temprano.<sup>7</sup>

En la actualidad la EHI representa una de las principales causas de discapacidad y mortalidad neonatal en todo el mundo, así como anomalías futuras del neurodesarrollo.<sup>7,8</sup> Ocasiona un millón de muertes anuales a nivel mundial, de las cuales cerca de 99% se dan en países de ingresos medios y bajos<sup>9</sup>, alrededor de 1.2 millones sobreviven con discapacidades.<sup>10</sup> Aunque se haya demostrado la eficacia de la terapia con el objetivo de disminuir los riesgos de muerte y de discapacidad, 30 a 50% de estos recién nacidos en la edad preescolar padecen discapacidades importantes y entre 35 y 55% las presentan hasta los 6 o 7 años.<sup>3,7</sup> De esta manera, se ha determinado que faltan evidencias de la eficacia y seguridad de la hipotermia terapéutica como tratamiento neuroprotector. El objetivo del presente estudio es realizar una actualización del papel de la hipotermia terapéutica en el tratamiento de EHI en neonatos, en torno a aspectos como la eficacia y seguridad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** revisión sistemática siguiendo las directrices de la declaración de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). *Estrategia de búsqueda:* se realizó a través de 10 bases de datos PubMed (MedLine), EBSCO, BASE, MedicaLatina, Oxford, SAGE, ScienceDirect, Scopus, Springer, Taylor and Francis y Web of Sciences. Se establecieron restricciones en cuanto a idioma, fechas y tipo de publicación. PubMed: hypothermia therapeutic AND hypoxic ischemic encephalopathy, publication date: 2018-2023. EBSCO y MedicLatina: hypothermia therapeutic AND hypoxic ischemic encephalopathy, fecha de publicación: 2018-01-01 – 20230131, tipo de fuentes: publicaciones académicas. BASE: hypothermia therapeutic AND hypoxic ischemic encephalopathy, rango de publicación: 2018-2023, lenguaje: inglés. Oxford: hypothermia therapeutic AND hypoxic ischemic encephalopathy, format: Journal Article, Type: Research article, Published: January 2018 to January 2023. SAGE: [All Hypothermia] AND [All therapeutic] AND [All hypoxic] AND [Ischemic encephalopathy] within Research article, Since 2018 to 2023. ScienceDirect: hypothermia therapeutic AND hypoxic ischemic encephalopathy, years: 2018-2023, article type: Research articles. Scopus: TITLE-ABS-KEY (hypothermia AND therapeutic AND hypoxic AND ischemic AND encephalopathy) AND (PUBYEAR, 2023) OR (LIMIT TO (PUBYEAR, 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, &quot;ar&quot;)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, &quot;English&quot;)) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE,&quot;final&quot;)). Springer: hypothermia therapeutic AND hypoxic ischemic encephalopathy, language: English, Date published: 2018-2023, Content type: article. Taylor & Francis: [All Hypothermia] AND [All therapeutic] AND [All hypoxic] AND [Ischemic encephalopathy] AND [Article type: Article] AND [Publication Date: (01/01/2018 TO 01/31/2023)]. Web of Sciences: hypothermia therapeutic AND hypoxic ischemic encephalopathy (All fields), afinado por: publication date: 2018 or 2019 or 2020 or 2022 or 2023, document type: Article, Language: English.

**Criterios de elegibilidad:** fueron incluidos reportes originales y estudios clínicos con resultados completos que establecieran evidencias del tratamiento en pacientes pediátricos, uso individualizado de la hipotermia terapéutica y tratamiento en casos con diagnóstico de EHI. Se excluyeron los estudios realizados en población no pediátrica, patologías diferentes a EHI o similares, combinación de otros tratamientos, empleo de medicación coadyuvante, texto completo no disponible, revisiones sistemáticas, metaanálisis, reporte de casos clínicos y comunicaciones breves, así como publicaciones originales en idiomas diferentes al inglés.

**Selección de estudios:** los resultados fueron gestionados mediante la plataforma Rayyan, en la cual se desarrolló la detección y eliminación de duplicados. Después, tres autores revisaron los títulos y resúmenes con el propósito de descartar los documentos irrelevantes para la revisión sistemática. Los textos completos fueron descargados, leídos y analizados para una decisión final, previa decisión concordante de los revisores.

**Extracción de los datos:** los datos fueron estipulados mediante la creación de una matriz a través del software *Microsoft Office Excel forms (Microsoft Corp.)*. Dos revisores de manera independiente extrajeron la información de cada estudio teniendo en cuenta la información básica del estudio, contemplando título, primer autor, país de origen y fecha de publicación; las características de los participantes contenían tipo de estudio, tamaño de la muestra, edad y sexo. Por otro lado, fue obtenida información con respecto a la utilidad de los tratamientos por hipotermia terapéutica y reporte de reacciones adversas más frecuentes.

**Evaluación de los estudios incluidos:** dos revisores, independientemente, evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante el instrumento *Joanna Briggs Institute Checklist*. El cuestionario tenía 8 preguntas para los estudios analíticos transversales (aplicado a los estudios retrospectivos) y 13 para los controlados aleatorios. Se les asignó un punto (1) si la pregunta era correspondiente, 0.5 si no era claro y cero (0) si no era correspondiente.

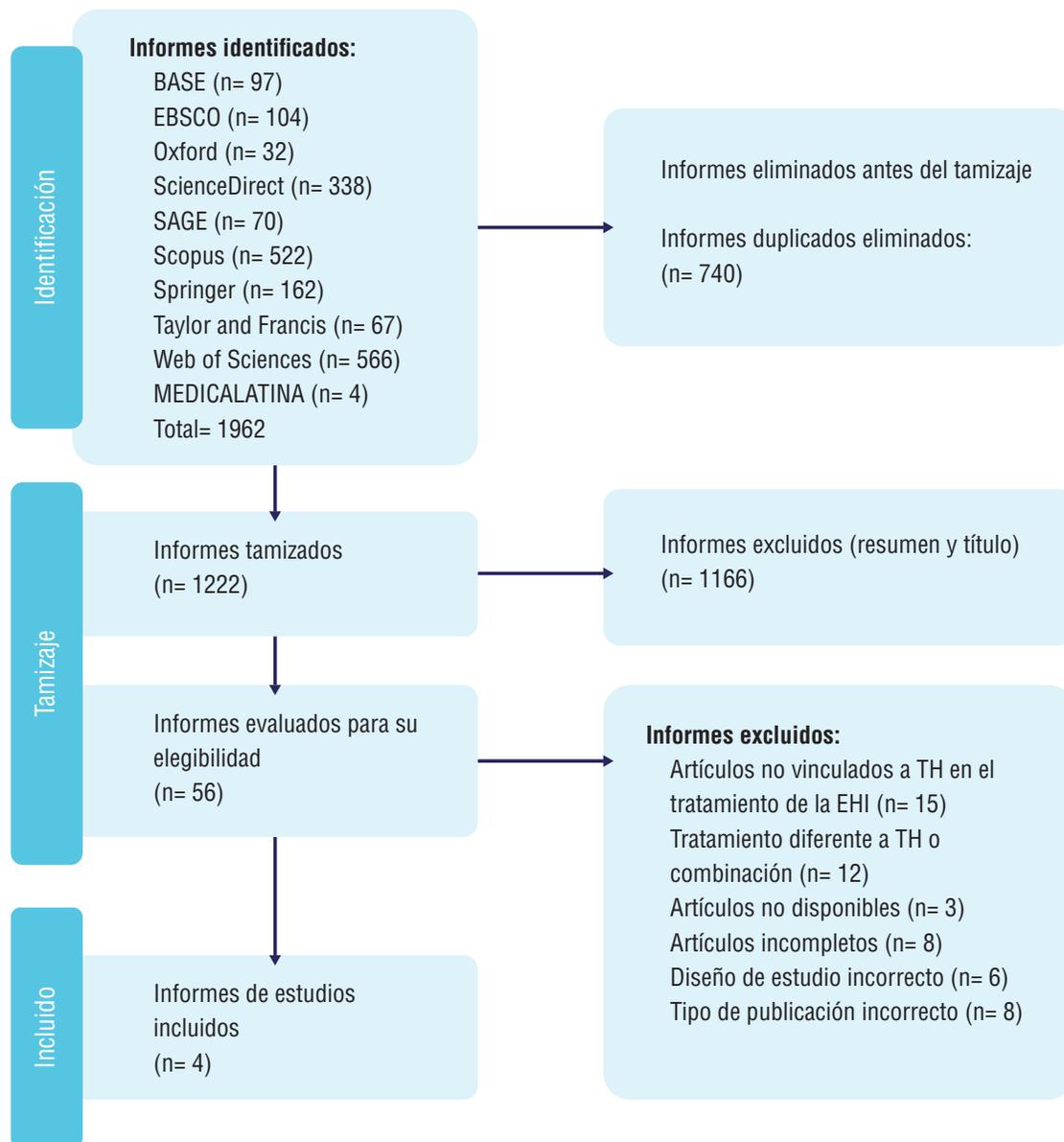
## RESULTADOS

**Selección de estudios:** el diagrama de flujo PRISMA (**figura 1**) resume el proceso de selección de estudios. La búsqueda inicial permitió identificar un total de 1.962 artículos, de los cuales se evaluaron 1.222 y se eligieron 56 para revisión de texto completo, los cuales fueron sometidos de manera estricta a la validación de su contenido, finalmente, se seleccionaron 4 estudios.<sup>11-13</sup>

**Características del estudio:** los cuatro artículos incluyeron pacientes nacidos entre 38 y 41 semanas de gestación con diagnóstico de EHI para evaluar los resultados de eficacia y seguridad del tratamiento, las características de los participantes se resumen en la **tabla 1**.

**Riesgo de sesgo y certeza de la evidencia:** la calidad de los estudios indicó que la puntuación media fue de  $6.75 \pm 1.06$  para los analíticos transversales y  $9.25 \pm 0.35$  para los ensayos aleatorizados controlados (**figura 2**).

**Métodos de hipotermia terapéutica en la EHI:** se han utilizado diferentes métodos con el fin de inducir la hipotermia terapéutica, incluidos el enfriamiento cefálico selectivo, el cefálico combinado con el corporal y el enfriamiento netamente corporal. Además, el uso de dispositivos específicos representa un limitante en cuanto a costos, así por ejemplo en reemplazo de dispositivos servocontrolados, se ha optado por emplear bolsas de hielo o el material de cambio de fase.



**Figura 1.** Flujograma representativo de la selección de los estudios referentes a la hipotermia terapéutica en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Fuente: los autores.

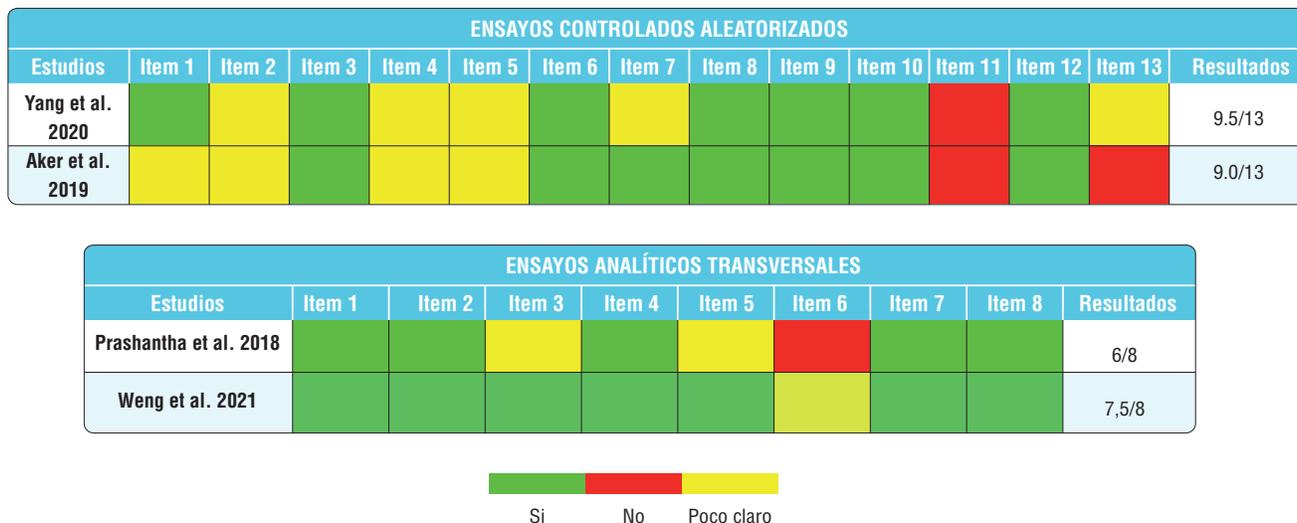
**Mantenimiento de la temperatura:** el monitoreo de la temperatura ha establecido valores objetivos de 33.5°C para los recién nacidos en un rango de 33.2°C a 33.8°C durante periodos de 72 horas, con recalentamiento posterior gradual que puede alcanzar velocidad de 0.2 a 0.5°C/hora hasta registros de 36.5°C. Se ha evidenciado en los estudios que temperaturas inferiores a 33.2°C, pueden conllevar al retiro de paquetes de hielo de manera progresiva. También se han implementado estrategias como material de cambio de fase, con los cuales al recién nacido se ubicaba en posición decúbito lateral utilizando sábanas de lino como barrera, seguidos de calentamiento radiante manual para graduar incrementos de la temperatura de 10 a 40%.

**Eficacia de la hipotermia terapéutica en neonatos con EHI:** en los estudios analizados se indica que la hipotermia terapéutica se realizó en todos los recién nacidos con EHI entre las semanas 38.3 y 39.4, con peso de 2911 a 3450 g, dentro de las primeras 6 horas después del nacimiento y con una duración variable entre 48 y 72 horas. Durante el enfriamiento se controlaron recuentos sanguíneos, tiempo de protrombina, tromboplastina parcial activada, enzimas hepáticas, proteína C reactiva, creatinina y electrolitos séricos. Por otro lado, se estableció que la alimentación solo se inició cuando los recién nacidos estaban hemodinámicamente estables y habían transcurrido al menos 48 horas desde el inicio de la hipotermia.

**Tabla 1.** Principales estudios sobre el papel de la hipotermia terapéutica en pacientes pediátricos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

| Autores y año de publicación | Tipo de estudio                                       | Población (n) | Método de hipotermia terapéutica              | Edad (semanas) y peso promedio (gramos)                | Temperatura central media (°C) | Hallazgos   | Complicaciones y eventos adversos de la hipotermia terapéutica   | Duración  |
|------------------------------|---|---------------|---|--|--------------------------------|---|--|-----------|
| Prashantha et al. 2018 (11)  | Análisis retrospectivo.                               | 62            | Bolsas de hielo y material de cambio de fase. | Edad: 38.6 semanas.<br>Peso promedio: 2921 g           | 33.4°C                         | El 79% dados de alta. La mortalidad fue 3.2%. Recomendaciones médicas en el 17.7% de la población. El método de material de cambio de fase fue más efectivo que con bolsas de hielo.                                      | Coagulación intravascular diseminada, bradiarritmia, gangrena de la mano secundaria a inserción de vía arterial periférica. Trombocitopenia, coagulopatía y choque.  | 48 h      |
| Weng et al. 2021 (12)        | Análisis retrospectivo.                               | 61            | Hipotermia terapéutica sistémica.             | Edad: 38.3-39.0 semanas.<br>Peso promedio: 3206-3412 g | 33.5°C                         | La hipotermia terapéutica mejoró el desarrollo del sistema nervioso en lactantes de 0 a 18 meses de edad. Disminución de la mortalidad y las principales discapacidades.  | Trombocitopenia (13.9%), infección (19.4%), trastornos electrolíticos (38.9%), trastornos de la glucosa en sangre (27.8%), función hepática y renal anormal (22.2%). Apnea, trastornos de la coagulación, infección, hemorragias, arritmias. | 72 h      |
| Yang et al. 2020 (13)        | Prospectivo, aleatorizado y controlado.               | 92            | Enfriamiento cefálico selectivo.              | Edad: 39.0 semanas.<br>Peso promedio: 3450 g           | 35.5°C                         | La hipotermia de 72 horas es mejor que a las 48 horas. Disminución de los valores de enfriamiento cefálico selectivo y mejora del comportamiento y desarrollo neurológico de los recién nacidos con EHI (moderada/grave). | Trombocitopenia (3.0-6.9%), infección (3.0-6.9%), trastornos electrolíticos (3.5-6.1%), trastornos de la glucosa en sangre que incluyen (8.3-10.3%), y disfunción renal (3.5-6.1%). Convulsiones, aumento de la presión intracraneal.        | 48 y 72 h |
| Aker et al. 2019 (10)        | Ensayo controlado y aleatorizado de etiqueta abierta. | 50            | Material de cambio de fase.                   | Edad: 39.1 semanas.<br>Peso promedio: 2911 g           | 35.5°C                         | La hipotermia terapéutica por material de cambio de fase redujo la lesión cerebral detectada en la resonancia magnética en bebés con EHI moderada.  | Tiempo de coagulación prolongado (92%), trombocitopenia (16%). Arritmia, hipotensión persistente, hipertensión pulmonar.   | 72.       |

Fuente: los autores.



**Figura 2.** Evaluación de la calidad de los estudios mediante la aplicación de Critical Appraisal Checklist de Joanna Briggs Institute (JBI).

**Complicaciones secundarias de la HT hipotermia terapéutica:** Prashantha y col. detuvieron en forma prematura el tratamiento con hipotermia en cinco recién nacidos (17.2%) en el grupo de enfriamiento con paquetes de hielo, porque uno tenía bradiarritmia (FC: <60 latidos/min), otro desarrolló gangrena isquémica en una mano secundaria a la inserción de la línea arterial periférica y tres tenían coagulación intravascular diseminada (CID). En el grupo donde se usó material de cambio de fase también se detuvo el tratamiento en dos recién nacidos porque tenían CID. La ventilación mecánica no fue usada de forma rutinaria, pero se proporcionó a los pacientes con insuficiencia respiratoria. Otras complicaciones incluyeron sepsis, lesión renal aguda, apnea, hemorragias, arritmias cardíacas, insuficiencia hepática y trombosis.

**Eventos adversos frecuentes:** los más observados durante el enfriamiento fueron trombocitopenia, coagulopatía, choque, infecciones, convulsiones, alteraciones en la piel, trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipocalcemia) y metabólicos (hipo e hiperglucemia), tiempos prolongados de coagulación e hipertensión pulmonar persistente. La incidencia de bradicardia fue mayor cuando se implementó material de cambio de fase y la de cambios en la piel, en especial necrosis de la grasa subcutánea, al usar paquetes de hielo.

## DISCUSIÓN

La hipotermia terapéutica es un tratamiento médico que se utiliza para reducir la temperatura corporal después de un episodio de EHI en recién nacidos. La implementación se basa en la reducción del daño celular producto de la deficiencia en la oxigenación y en el flujo sanguíneo,

asociado con la recuperación metabólica, para evitar el desarrollo de reacciones de estrés oxidativo y aumento de la respuesta inflamatoria. Así mismo, a nivel clínico se observó disminución de la frecuencia de convulsiones y minimización de la probabilidad de alteraciones neurológicas a largo plazo.

En el tratamiento con hipotermia fue indispensable considerar alternativas para lograr el mejor resultado, algunas de estas medidas se basan en los materiales de cambio de fase que suelen contener hidruros salinos, ésteres y ácidos grasos que actúan como amortiguadores del calor debido a su capacidad de pasar al estado líquido al entrar en contacto con un objeto más cálido como el cuerpo humano, almacenando y absorbiendo el calor.<sup>14,15</sup> Los paquetes de bolsas de hielo eran de plástico y contenían un gel refrescante, para su uso se colocaron de tres a seis paquetes cubiertos de tela en contacto con la cabeza, el abdomen y la espalda del recién nacido. En el grupo de material de cambio de fase se emplearon dos tipos de bloques: FS-29 (punto de fusión estable de 29 °C) y FS-21 (punto de fusión estable de 21 °C). Con ambos se realizó una hipotermia corporal total mediante un medio físico y en algunos casos se dispuso de aparatos con servocontrol, lo que permitió mantener la temperatura estable y realizar modificaciones. En este grupo se incluyó la hipotermia farmacológica, sin embargo, su utilización sigue siendo estudiada. Existen otros métodos, como el uso de gorro refrigerante, donde se envuelve la cabeza del recién nacido y permite una inducción de hipotermia selectiva, que busca minimizar los posibles efectos secundarios.<sup>16</sup> Después se aumenta la producción de calor mediante un calentador radiante alrededor de 0.5°C por hora.<sup>17</sup>

El tratamiento con hipotermia mejora el comportamiento neurológico y es beneficioso para el desarrollo de los recién

## DISCUSIÓN

nacidos, demostrando su eficacia al aplicarlo durante 72 horas, disminuyendo los casos de discapacidad grave y muerte. Debe iniciarse inmediatamente después de la agresión y se estima una ventana terapéutica de 6 horas; la profundidad del enfriamiento está establecida en un rango de 33 a 34 °C. Prolongar o profundizar la hipotermia no ha mostrado beneficios e incluso, puede ser perjudicial. A su vez, un enfriamiento más corto durante 48 horas, se ha asociado con deterioro progresivo. Es decir, la EHI es una urgencia tiempodependiente tanto para el diagnóstico como para el inicio del tratamiento, por lo que la detección precoz de gravedad y el inicio temprano de la terapia van a ser factores fundamentales en el resultado.<sup>18</sup>

La hipotermia induce cambios fisiológicos en casi todos los órganos del cuerpo. Las propiedades cinéticas de la mayoría de los sistemas enzimáticos dependen de la temperatura, por tanto, la hipotermia influye en forma significativa en la velocidad de diversas reacciones mediadas por enzimas. Esto significa, por ejemplo, que el metabolismo de los fármacos se modifica por la inducción de hipotermia. A su vez, se produce bradicardia sinusal cuando la temperatura desciende por debajo de 35.5 °C, con una disminución progresiva de la frecuencia cardíaca y el aumento del retorno venoso puede activar el péptido natriurético auricular con disminución de los niveles de hormona antidiurética.<sup>19,20</sup> Además, en combinación con otros mecanismos, como la disfunción tubular, puede conducir a un marcado aumento en la diuresis que podría inducir hipovolemia, insuficiencia renal, pérdida de electrolitos y hemoconcentración, con aumento de la viscosidad de la sangre (2 % por °C de disminución en temperatura central).<sup>21</sup> Por otro lado, se ha reportado que se puede disminuir de manera simultánea la sensibilidad a la insulina y reducir su secreción por las células de los islotes pancreáticos<sup>22</sup>, que conduce a un aumento en la síntesis de glicerol, ácidos grasos libres, ácidos cetónicos y lactato, provocando una leve acidosis metabólica.<sup>23</sup> También induce una diátesis hemorrágica leve con aumento del tiempo de sangrado debido a efectos sobre el recuento de plaquetas, la cinética de las enzimas de coagulación, los inhibidores del activador del plasminógeno y otros pasos en la cascada de la coagulación.<sup>24</sup> Además, perjudica las funciones inmunes e inhibe diversas respuestas inflamatorias que favorecen las infecciones, incluso el enfriamiento prolongado e intenso de la superficie conlleva a un riesgo de lesiones cutáneas.<sup>25,26</sup>

## CONCLUSIONES

Los estudios seleccionados evaluaron la aplicación de la hipotermia terapéutica en neonatos con EHI, abordando distintos métodos de enfriamiento, monitorización de la temperatura y complicaciones asociadas. Los resultados

sugieren beneficios en la mejora del desarrollo neurológico, aunque también señalan riesgos y eventos adversos que deben considerarse en la implementación de esta terapia.

## AGRADECIMIENTOS

A la Corporación Universitaria Rafael Núñez y al equipo de investigadores del grupo GINUMED por su activa participación.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los autores declaran que no se presentan impedimentos éticos.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

los autores no declaran conflicto de intereses.

## DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido ningún tipo de fuente de financiación.

## REFERENCIAS

1. Suppiej A, Vedovelli L, Boschiero D, Bolzon M, Cainelli E. Abnormal heart rate variability at school age in survivors of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy managed with therapeutic hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.08.004>
2. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* 2018;23(4):285-91. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy028>
3. Romeo DM, Bompard S, Serrao F, Leo G, Cicala G, Velli C, et al. Early neurological assessment in infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *J Clin Med.* 2019;8(8):1247. <https://doi.org/10.3390/jcm8081247>
4. Packer CH, Hersh AR, Sargent JA, Caughey AB. Therapeutic hypothermia in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(5):890-7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1733519>
5. Battersby C, Longford N, Patel M, Selby E, Ojha S, Dorling J, et al. Study protocol: Optimising newborn nutrition during and after neonatal therapeutic hypothermia in the United Kingdom: Observational study of routinely collected data using propensity matching. *BMJ Open.* 2018;8(10):e026739. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026739>

6. Bhandary P, Daniel JM, Skinner SC, Bacon MK, Hanna M, Bauer JA, et al. Case series of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy during extracorporeal life support. *Perfusion (United Kingdom)*. 2020;35(7):700–6. <https://doi.org/10.1177/0267659119899521>
7. Gilmore MM, Tekes A, Perin J, Parkinson C, Spahic H, Chavez-Valdez R, et al. Later cooling within 6 h and temperatures outside 33–34 °C are not associated with dysfunctional autoregulation during hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2021;89(1):223–30. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0876-8>
8. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6h vs. 6–12h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1013-2>
9. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob Health*. 2021;9(9):e1273–85. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00264-3)
10. Aker K, Støen R, Eikenes L, Martinez-Biarge M, Nakken I, Håberg AK, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(4):405–11. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317311>
11. 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 [Internet]*. 2019;39(4):234–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1500805>
12. Weng B, Yan C, Chen Y, Gong X, Cai C. Efficiency Evaluation of Neuroprotection for Therapeutic Hypothermia to Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Front Neurosci*. 2021;15:668909. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.668909>
13. Yang T, Li S. Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Int Med Res*. 2020;48(9):300060520943770. <https://doi.org/10.1177/0300060520943770>
14. Olson L, Lothian C, Ådén U, Lagercrantz H, Robertson NJ, Setterwall F. Phase-Changing Glauber Salt Solution for Medical Applications in the 28–32 °C Interval. *Materials (Basel)*. 2021 Nov 23;14(23):7106. <https://doi.org/10.3390/ma14237106>
15. Yang T, King WP, Miljkovic N. Phase change material-based thermal energy storage. Vol. 2, *Cell Reports Physical Science*. Cell Press; 2021;2(8):100540. <https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2021.100540>
16. Baldry M, Timchenko V, Menictas C. Thermal modelling of controlled scalp hypothermia using a thermoelectric cooling cap. *J Therm Biol*. 2018;76:8–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2018.06.008>
17. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Front Neurosci*. 2019 Jun 11;13:586. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00586>
18. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, Blanco D, Lubian S; Grupo Cerebro Neonatal. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023;38(5):364–371. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.05.024>
19. Kashiwagi Y, Komukai K, Kimura H, Okuyama T, Maehara T, Fukushima K, Kamba T, Oki Y, Shirasaki K, Kubota T, Miyanaga S, Nagoshi T, Yoshimura M. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest increases the plasma level of B-type natriuretic peptide. *Sci Rep*. 2020;10(1):15545. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72703-2>
20. Hiis HG, Cosson M V, Dahl CP, Fiane AE, Finn X, Levy O, et al. Hypothermia elongates the contraction-relaxation cycle in explanted human failing heart decreasing the time for ventricular filling during diastole. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(5):1137–47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00208.2018>
21. van Wincoop M, de Bijl-Marcus K, Lilien M, van den Hoogen A, Groenendaal F. Effect of therapeutic hypothermia on renal and myocardial function in asphyxiated (near) term neonates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247403>
22. Draznin B, Dungan K, Seggelke S. Insulin Resistance in Patients Treated with Therapeutic Hypothermia and in Patients with Severe Burns. In: Draznin B, editor. *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting: A Clinician's Guide*. American Diabetes Association; 2016. <https://doi.org/10.2337/9781580406086.15>
23. Szakmar E, Jermendy A, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2019 Jun;39(6):763–773. doi: 10.1038/s41372-019-0349-2. Epub 2019 Mar 11. Erratum in: *J Perinatol*. 2019;39(6):891. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0371-4>
24. Kander T, Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. *J Int Med Res*. 2019;47(8):3559–3568 <https://doi.org/10.1177/0300060519861469>
25. Barrientos Gomez JG, Gomez Sanchez MP, Perez Llanes A, Parada Zuluaga JS, Zapata Henao LC, Villamil L. Eventos adversos de la hipotermia terapéutica en neonatos con encefalopatía hipóxico - isquémica en una unidad de cuidado intensivo neonatal. *Pediatría (Bucur)*. 2022;55(3):111–9.
26. Szepecht D, Bagnosz-Magnuszewska A, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Subcutaneous fat necrosis in neonates after therapeutic hypothermia - report of two cases. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(2):152–4. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2016.59164>