

Hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico - isquémica en Clínica Universitaria Reina Fabiola

Hypothermia in newborns with hypoxic - ischemic encephalopathy in clínica Universitaria Reina Fabiola

Verónica Natalia Belén Burgos¹ , Ignacio Aníbal Sosa¹.

¹Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Neonatología

Correspondencia: Verónica Natalia Belén Burgos. E-mail: veronicanburgos@gmail.com

Resumen

INTRODUCCIÓN: La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una de las principales causas de morbimortalidad en recién nacidos de término. Se produce cuando un recién nacido presenta clínica de encefalopatía, asociado a un evento de asfixia en el período perinatal. Entre los tratamientos que han sido estudiados en neonatos humanos, el más analizado y recomendado es el de hipotermia terapéutica. Desde el año 2014 se ha implementado en el servicio de Neonatología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, el protocolo de “Hipotermia terapéutica completa” como tratamiento de la EHI por asfixia perinatal.

OBJETIVO: Describir las características de la población de pacientes ingresados a protocolo de hipotermia y los resultados de la utilización de este tratamiento, desde la implementación del mismo en enero de 2014 en la Unidad de Neonatología de la Clínica Reina Fabiola hasta noviembre de 2020.

MATERIALES Y METODOS: Se recabarán datos de todos los pacientes sometidos a “Hipotermia terapéutica completa” como tratamiento de la EHI, desde la implementación del protocolo en el servicio de neonatología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola en el año 2014 hasta el 30 de noviembre de 2020. Datos generales (peso, edad gestacional); selección de pacientes (encefalopatía moderada o severa, convulsiones), laboratorio de ingreso, puntaje de Apgar; reanimación; evento asfíctico perinatal; modo de nacimiento; otros tratamientos (sedación, inotrópicos, otros); complicaciones; estudios complementarios (ecografía cerebral, electroencefalograma); evolución (fallece, días, días de internación, internación domiciliaria). Las características de la muestra de pacientes se reportarán con estadística descriptiva.

RESULTADOS: ingresaron 14 (100%) pacientes a hipotermia completa. El peso promedio fue de 3110g. La edad gestacional media 38 semanas. En 12 (85,7%) se logró identificar evento asfíctico perinatal. Nacieron de parto vaginal nueve (64,3%). Presentaron encefalopatía moderada ocho (57,2%) neonatos y seis (42,8%) severa. EL pH promedio fue de 7,01 (D.E. 0,18) y el exceso de base medio -18,6 (D.E. 5,31). Se identificaron convulsiones en siete (50%). Se comenzó el tratamiento en promedio a las 2,71 horas del nacimiento (D.E. 2,92). Requirieron inotrópicos 10 (71,4%). Fueron asistidos con ventilación mecánica 13 (92,9%), la media de días fue de 8,4 (D.E. 6,4). Se reportaron ecografías cerebrales patológicas y electroencefalogramas hipovoltados en nueve (64,3%) pacientes. Fallecieron cuatro (28,6%), todos con encefalopatía severa. Sobreviven 10 (71,4%). La media de días de internación fue de 20,9 (D.E. 15,5), 3 (30%) requirieron internación domiciliaria.

CONCLUSIÓN: Se recabaron datos del 100% de los pacientes ingresados a protocolo. En la mayoría se identificó evento asfíctico, bradicardia fetal sostenida el más relatado. La incidencia fue de 0,9 por 1000 nacimientos, lo reportado globalmente es 0,86 por cada 1000 nacimientos. La mayoría presentó encefalopatía moderada, requirió inotrópicos y soporte ventilatorio. Bradicardia, hipotensión y convulsiones fueron las complicaciones más frecuentes. Presentaron hiperglucemia 3 (21,4%), trastorno

poco descrito en la bibliografía. La mayoría sobrevivieron 10 (71,4%), 3 (30%) con internación domiciliaria. Las características de nuestra cohorte son similares a series internacionales y locales.

Palabras clave: Encefalopatía hipóxica-isquémica, Hipotermia, Neonatos.

Abstract

INTRODUCTION: Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is one of the main causes of morbidity and mortality in term newborns. It occurs when a newborn has symptoms of encephalopathy, associated with an asphyctic event in the perinatal period. Among the treatments that have been studied in human neonates, the most widely analyzed and recommended is therapeutic hypothermia. Since 2014, the “complete therapeutic hypothermia” protocol has been implemented in the neonatology service of the Clínica Universitaria Reina Fabiola as a treatment for HIE due to perinatal asphyxia.

OBJECTIVE: Describe the characteristics of the population of patients admitted to the hypothermia protocol and the results of the use of this treatment, since its implementation in January 2014 in the Neonatology Unit of the Reina Fabiola Clinic until November 2020.

MATERIALS AND METHODS: Data were collected from all patients undergoing “complete therapeutic hypothermia” as treatment for HIE, from the implementation of the protocol in the neonatology service of the Clínica Universitaria Reina Fabiola in 2014, until November 30 of 2020. General data (weight, gestational age); patient selection (moderate or severe encephalopathy, seizures), admission laboratory, Apgar score; type of resuscitation; perinatal asphyxia event; mode of birth; other treatments (sedation, inotropes, others); complications; complementary studies (brain ultrasound, electroencephalogram); evolution (dies, days, days of hospitalization, home hospitalization). The characteristics of the patient sample were reported with descriptive statistics.

RESULTS: Fourteen (100%) patients were admitted to complete hypothermia. The average weight was 3110g. Average gestational age 38 weeks. In 12 (85.7%) it was possible to identify a perinatal asphyxia event. Nine (64.3%) were born vaginally. Eight (57.2%) neonates and six (42.8%) had moderate encephalopathy. The average pH was 7.01 (S.D. 0.18) and the mean base excess was -18.6 (S.D. 5.31). Seizures were identified in seven (50%). Treatment was started on average 2.71 hours after birth (O.D. 2.92). 10 (71.4%) inotropes required. 13 (92.9%) were assisted with mechanical ventilation, the mean number of days was 8.4 (SD 6.4). Pathological brain ultrasounds and hypovoltage electroencephalograms were reported in nine (64.3%) patients. Four (28.6%) died, all with severe encephalopathy. Ten (71.4%) survive. The mean number of days of hospitalization was 20.9 (SD 15.5), 3 (30%) required home hospitalization.

CONCLUSION: Data was collected from 100% of the patients admitted to the protocol. Asphyctic events were identified in the majority, sustained fetal bradycardia being the most reported. The incidence was 0.9 per 1000 births, the globally reported is 0.86 per 1000 births. Most had moderate encephalopathy, required inotropes and ventilatory support. Bradycardia, hypotension, and seizures were the most frequent complications. 3 (21.4%) had hyperglycemia, a disorder little described in the literature. Most survived 10 (71.4%), 3 (30%) with home hospitalization. The characteristics of our cohort are similar to international and local series.

Keywords: Hypoxic-ischaemic encephalopathy; Hypothermia; Newborn

Introducción

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) es una de las principales causas de morbimortalidad en recién nacidos de término. Se produce cuando un recién nacido presenta clínica de encefalopatía, asociado a un evento de asfíxia en el período perinatal (desprendimiento de placenta, bradicardia fetal, rotura uterina, etc.). Su incidencia se reporta en alrededor de 0.86 por cada

1000 nacidos vivos.¹ Entre un 20% a 50% de los pacientes con EHI severa mueren durante el primer mes de vida y de un 25% a un 60% de los sobrevivientes, sufren algún grado de secuelas.^{2,3} Los déficits neurológicos consecuentes son principalmente una variedad de déficits motores, especialmente espasticidad, pero también coreoatetosis, distonía y ataxia, parálisis cerebral, con o sin déficits cognitivos y convulsiones

acompañante⁴. La mayoría significa grados severos de discapacidad entre los sobrevivientes. Los principales mecanismos de muerte neuronal asociados a encefalopatía hipóxico isquémica, comienzan luego de terminado el insulto primario. Son iniciados por la activación de los receptores de glutamato y ocurren varias horas luego, e incluyen la acumulación de calcio citoplasmático y la activación de una variedad de eventos calcio-mediados, que derivan en la generación de radicales libres, como el anión superóxido, radicales hidroxilos y derivados de óxido nítrico⁵. La muerte celular mediada por radicales libres, es una vía final común de muerte celular.

A nivel neuropatológico, las principales lesiones que se identifican son:

- *Necrosis neuronal selectiva
- *Lesión cerebral parasagital
- *Leucomalacia periventricular
- *Necrosis cerebral isquémica focal (y multifocal): accidente cerebrovascular (stroke).
- *Edema cerebral, que puede considerarse una consecuencia más que una causa de lesión cerebral hipóxico-isquémica^{6,7}.

Los tratamientos básicos del manejo de la encefalopatía hipóxico-isquémico neonatal:

- Prevención de la lesión hipóxico-isquémica periparto.
- Reconocimiento temprano de lesión hipóxico-isquémica periparto.
- Estabilización sistémica, respiratoria, cardiovascular y metabólica.
 - mantenimiento de una ventilación adecuada
 - mantenimiento de una perfusión adecuada
 - mantenimiento de niveles adecuados de glucosa
- Control de convulsiones
- Inicio de hipotermia terapéutica.
- Consideración de otros posibles neuroprotectores terapias de intervención⁸.

Estos tratamientos apuntan a interrumpir la cascada de eventos destructivos, para prevenir o aminorar la injuria cerebral en la enfermedad de la hipoxia-isquemia. Entre los que han sido estudiados en neonatos humanos, el más analizado y recomendado es el de hipotermia terapéutica. Se ha convertido en un estándar de cuidado en el mundo desarrollado. Se asocia claramente a una mejoría en los resultados neurológicos, aunque no se ha demostrado aún su efecto sobre la mortalidad⁹.

Hipotermia terapéutica en la Clínica Universitaria Reina Fabiola.

Desde el año 2014 se ha implementado en el servicio de neonatología de la Clínica

Universitaria Reina Fabiola, el protocolo de "Hipotermia terapéutica completa" como tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica por asfixia perinatal. Desde su puesta en marcha hasta la actualidad (30 de noviembre 2020), se han ingresado 14 pacientes. (Anexo A)

La hipotermia terapéutica completa, consiste en someter al neonato, a un enfriamiento activo, por medio de un colchón térmico, para mantener su temperatura (rectal) en un rango entre 33,5°C y 34,5°C por 72 horas. 10

Se ha identificado que los principales determinantes del beneficio son: el comienzo temprano, menos de 6 horas posteriores al nacimiento, mantener temperatura entre 33.5-34.5 °C (- 3° -4° del normal), duración del tratamiento 72hs¹¹.

Beneficia al paciente al disminuir el consumo de energía, disminuir el glutamato extracelular, disminuir la generación de radicales libres, inhibición de mecanismos inflamatorios, e interrumpir la cascada molecular de apoptosis¹².

Entonces es de suma importancia el reconocimiento clínico temprano de la EHI para la implementación oportuna del tratamiento de hipotermia.

Para esto se definen criterios clínicos y de laboratorio como guía para el ingreso al protocolo, siendo de todos el más importante la presencia de criterios de encefalopatía moderada a severa en el recién nacido. Para ingresar al protocolo, deben cumplirse de manera excluyente los siguientes.

Criterios clínicos:

- Edad Gestacional >35 semanas.
- Antecedente periparto de evento asfíctico (evento centinela). (Tabla 1)
- Encefalopatía moderada o severa. (Anexo 2)

Y al menos 3 de los criterios citados a continuación:

Criterios clínicos:

- Apgar <5 a los 10 minutos
- Necesidad de reanimación a los 10 minutos.
- < 6 horas de vida.

Criterios de laboratorio:

- Gas de cordón o arterial durante la primera hora de vida con:
 - pH <7;
 - exceso de base < -16.

Objetivo

Describir las características de la población de pacientes ingresados a protocolo de hipotermia

desde la implementación del mismo en enero de 2014, en la Unidad de Neonatología de la Clínica Reina Fabiola hasta noviembre de 2020, y los resultados obtenidos de la utilización de este tratamiento.

Materiales y métodos

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, sobre una cohorte retrospectiva.

Población: Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Clínica Universitaria Reina Fabiola de Córdoba a protocolo de hipotermia como tratamiento de la EHI secundaria a asfixia perinatal, desde la implementación del mismo en el año 2014 hasta la actualidad, noviembre de 2020.

Criterios de inclusión:

Pacientes ingresados a protocolo de hipotermia como tratamiento de encefalopatía hipóxico isquémica secundaria a evento de asfixia perinatal.

Criterios de exclusión:

Pacientes sometidos a tratamiento hipotermia por encefalopatía no causada por asfixia perinatal.

Para la clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica se utilizaron los criterios de Sarnat y Sarnat¹

Recolección de datos:

La lista de pacientes fue extraída de la base de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Esta base de datos fue elaborada con el programa Microsoft Excel 2010 donde se recolectan datos de todos los pacientes ingresados en neonatología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola.

La información para realizar este trabajo, fue tomada de las Historias Clínicas de los pacientes que fueron sometidos a este tratamiento. Las variables de estudio se enumeran en el (anexo 1)

Análisis estadístico: Las características de la muestra de pacientes se reportará con estadística descriptiva. Se utilizará el programa estadístico INFOSTAT. Las variables categóricas se presentarán como N y porcentajes (%). Las variables numéricas se presentarán como media (m) y desviación estándar (D.E.).

Consideraciones éticas: Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en Argentina según ANMAT Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos, la Declaración de Helsinki, y la ley Provincial 9694. La confidencialidad será protegida de acuerdo con la Ley 25326/2000 de

Protección de los Datos Personales – Habeas Data. El estudio fue evaluado por el Departamento de Docencia e investigación de la clínica universitaria Reina Fabiola.

Resultados

Se ingresaron 14 pacientes desde la implementación del protocolo en la institución. Todos fueron sometidos a hipotermia completa.

El peso promedio (desviación estándar, D.E.) fue de 3110 (389,0) g, con una edad gestacional media (D.E.) de 38 (2,0). La edad materna promedio (D.E.) fue de 34,7 (5,5) años. Nueve (64,3%) de los pacientes fueron sexo masculino, mientras que cinco (35,7%) fueron sexo femenino.

Todos los pacientes requirieron reanimación al nacer, ocho (57%) requirió reanimación avanzada (Figura 1).

TIPO DE REANIMACIÓN (N 14)

- VPP 1 (7,14%)
- VPP + TET 4 (28,57%)
- VPP + TET + MASAJE 1 (7,14%)
- VPP + TET + MASAJE + DROGAS 8 (57,14%)

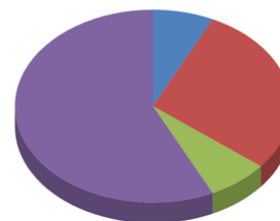


Figura 1. Muestra según Tipo de Reanimación. VPP: Ventilación con presión positiva TET: Tubo endotraqueal.

En doce pacientes (85,7%) se logró identificar al menos un evento asfíctico perinatal (Tabla 1), en un caso se identificaron dos, y en un paciente tres. En dos pacientes (14,3%) no se identificaron eventos centinela diferente al de necesitar reanimación al momento del nacimiento.

Tabla 1. Antecedente periparto de evento asfíctico (evento centinela).

- REANIMACIÓN AL NACER: necesidad de asistencia externa para mantención o recuperación de signos vitales.
- BRADICARDIA FETAL SOSTENIDA: frecuencia cardíaca por debajo de 100 latidos por minuto por más de dos minutos.
- EXPULSIVO PROLONGADO: feto en periodo expulsivo por más de 2 horas.
- DESPRENDIMIENTO PLACENTA
- CIRCULAR DE CORDÓN
- LÍQUIDO MECONIAL
- RUPTURA UTERINA

El evento asfíctico perinatal (evento centinela) identificado con más frecuencia fue la bradicardia fetal sostenida. (Tabla 2).

Tabla 2. Evento centinela identificado

| | N | % |
|---|----|---------|
| REANIMACIÓN AL NACER | 14 | (100%) |
| Otro evento | | |
| NO IDENTIFICADO | 2 | (14,3%) |
| IDENTIFICADO | 12 | (85,7%) |
| BRADICARDIA FETAL SOSTENIDA | 5 | (35,7%) |
| EXPULSIVO PROLONGADO | 3 | (21,4%) |
| DESPRENDIMIENTO PLACENTA CIRCULAR DE CORDÓN | 4 | (28,6%) |
| LÍQUIDO MECONIAL | 1 | (7,2%) |
| RUPTURA UTERINA | 1 | (7,2%) |

En cuanto a la vía de nacimiento, nueve (64,3%) nacieron de parto vaginal y cinco (35,7%) cesárea de urgencia.

Al ingreso al tratamiento de hipotermia, ocho (57,2%) de los recién nacidos presentaron clínica compatible con encefalopatía moderada.

La expresión clínica y bioquímica de los pacientes incluidos se muestran en la (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio

| | N | % |
|-----------------------------------|--------|---------|
| ENCEFALOPATÍA SEVERA | 6 | (42,8%) |
| ENCEFALOPATÍA MODERADA | 8 | (57,2%) |
| IRRITABILIDAD | 1 | (7,14%) |
| DEPRESIÓN | 10 | (71,4%) |
| CONVULSIONES | 7 | (50%) |
| | Media | D.E. |
| pH (N14) | 7.01 | 0.18 |
| EXCESO DE BASE (N14) | -18.68 | 5.31 |
| ÁCIDO LÁCTICO INICIO (N 12) | 10.34 | 4.87 |
| ÁCIDO LÁCTICO S/HIPOTERMIA (N 14) | 3.41 | 2.01 |

La media del puntaje de Apgar al minuto de vida, fue de 1,43 (DE 1,28). El Apgar más alto al minuto entre pacientes que ingresaron al protocolo fue de cuatro, el menor y que presentaba la mayoría fue cero. La media a los 5 minutos fue 4,07 (DE 1,73) y a los 10 minutos 6,5 (DE 1,4).

El análisis de los tratamientos aplicados en los pacientes que ingresaron en la terapia de hipotermia se muestran en la (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamientos implementados

| | N | % |
|---|-------|---------|
| SEDACIÓN | 14 | (100%) |
| FENTANILO | 12 | (85,7%) |
| SIN SEDACIÓN | 2 | (14,3%) |
| REQUERIMIENTOS DE INOTRÓPICOS | | |
| SI | 10 | (71,4%) |
| NO | 4 | (28,6%) |
| A.R.M. | | |
| SI | 13 | (92,9%) |
| NO | 1 | (7,1%) |
| RESTRICCIÓN APOORTE | 14 | (100%) |
| DIÁLISIS | 0 | |
| TRANSFUSIONES | | |
| GLÓBULOS ROJOS | 3 | (21,4%) |
| PLASMA | 3 | (21,4%) |
| HEMOCULTIVO | 14 | (100%) |
| ANTIBIÓTICOS | 12 | (85,7%) |
| | Media | D.E. |
| HORAS HASTA COMIENZO DE TRATAMIENTO (N14) | 2.71 | 2.92 |
| DÍAS ARM (N 13) | 8,4 | 6,4 |

Ocho pacientes presentaron convulsiones clínicas o subclínicas. Los tratamientos que se utilizaron fueron Fenobarbital, Levetiracetam y la combinación de ambos.

La complicación más frecuente fue la bradicardia, presente en 10 (71,4%) casos. Estos datos se muestran en (figura 2).

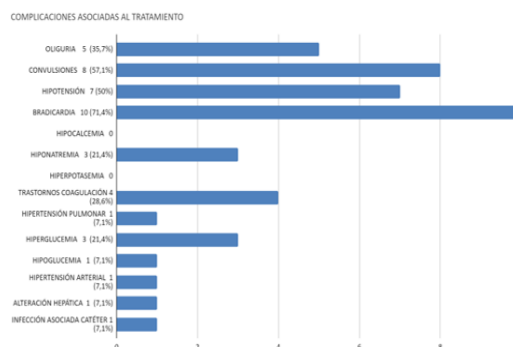


Figura 2. Complicaciones asociadas al tratamiento.

El hallazgo ecográfico cerebral más frecuente fue edema e hipercogenicidad (35,7%), los otros hallazgos fueron hipercogenicidad (21,4%), Normal (35,7%) y hemorragia IV e hipergenocidad (7,1%).

Los hallazgos electroencefalográficos fueron: hipovoltado (64,3%), desorganizado paroxismal (14,3%) y normal (21,4%).

Cuatro pacientes (28,6%) fallecen. La media de días de vida (D.E.) de estos neonatos es de 84 (D.E. 144) días. Un paciente fallece a los 300 días de vida por complicaciones asociadas de manera directa a la EHL.

Discusión

Se ingresaron 14 pacientes desde la implementación del protocolo en la institución. Todos fueron sometidos a hipotermia completa (100%). Desde el año 2014 hasta el mes de noviembre de 2020, han nacido en la institución aproximadamente 13500 pacientes. De los 14 pacientes sometidos al tratamiento, uno fue derivado y nació en otra institución. 13 pacientes corresponden al 0,9 por 1000 nacimientos, incidencia algo mayor que la reportada globalmente (0,86 por cada 1000 nacimientos)¹³.

El peso promedio fue de 3110g, un poco por debajo del relatado en la bibliografía internacional se cita un peso promedio de 3400g¹⁴, un estudio local indica un peso promedio de 3281g¹⁵. La edad gestacional media fue de 38 semanas, la bibliografía muestra una edad ligeramente mayor, 38,5¹⁶ semanas y 39,03 semanas en una publicación de Argentina 15. En la bibliografía internacional, se relata un 50% de neonatos masculinos 16, mientras que en nuestra población encontramos un 64,3% de pacientes masculinos.

La necesidad de reanimación al nacer, es un criterio excluyente de encefalopatía hipóxica isquémica perinatal. Un estudio local refiere que el 33,3% de los ingresados requirió sólo VPP frente al 7,2% de nuestra población. El mismo estudio refiere 25,8% de requerimientos de TET además de VPP, nuestra población necesitó un 28,6%. El masaje cardíaco fue necesario en el 25,9% de los pacientes del estudio de referencia, nuestra cohorte indica un 7,2% de los neonatos. En el estudio local, un 14,8% necesitó además la utilización de drogas en la reanimación, mientras que, en nuestra cohorte, la mayoría requirió drogas, siendo un porcentaje mucho mayor del relatado, de un 57%. En la mayoría de los pacientes, 85,7% se logró identificar al menos un evento asfíctico perinatal. En algunas series internacionales, se expone un número mayor de pacientes sin evento identificado¹⁷.

El suceso identificado mayor cantidad de veces, fue la bradicardia fetal sostenida, se identificó en el 35,7% de los casos. Similar a lo reportado por la bibliografía local (40,7%) e internacional (73%)¹⁵⁻¹⁶.

En cuanto a la vía de nacimiento, el 64,3% nacieron de parto vaginal. El 35,7% nacieron de cesárea de urgencia. En series internacionales, se refieren que la mayoría de los ingresados a hipotermia nacen de cesáreas de urgencia (71%)¹⁶. En trabajos locales, refieren mayoría de nacimientos por parto vaginal (55%)¹⁵.

Al ingreso al trabajo de hipotermia, ocho pacientes presentaron clínica compatible con encefalopatía moderada (57,2%). Seis neonatos presentaron

encefalopatía severa (42,8%). En series internacional, se describen 68% de pacientes con encefalopatía moderada y 32% con encefalopatía severa¹⁵.

EL pH promedio fue de 7,01 (D.E. 0,18), en series internacionales se refiere un pH de ingreso medio de 6,9 (D.E. 0,2)¹⁶. Similar en cohortes nacionales, pH de 6,88 (D.E. 0,2)¹⁵. El exceso de base medio en nuestra cohorte fue de -18,6 (D.E. 5,31), lo referido internacionalmente es muy similar, -18,5 (D.E. 6,7)¹⁶. Nacionalmente se relata un exceso de base muy similar, -18,3 (D.E. 5,4)¹⁵.

Se identificaron convulsiones en siete pacientes, que corresponden al 50% de los neonatos ingresados. En trabajos internacionales se reportaron convulsiones en un 43% de los ingresados a tratamiento¹⁶.

El ácido láctico promedio durante las primeras horas de vida, fue 10,34 mmol/l (D.E. 4,87), muy por encima de los valores normales de referencia, 0,5 - 2,2 mmol/l. Los valores de control promedio luego de finalizado el tratamiento fueron de 3,41 mmol/l (D.E. 2,01), valores por debajo de los iniciales, pero aún por encima de los valores normales de referencia. No encontré datos relatados en la bibliografía acerca de mediciones de ácido láctico en pacientes sometidos a hipotermia.

En cuanto al puntaje de Apgar, a los cinco minutos el Apgar promedio fue de 1,43 (D.E. 1,73) en nuestra cohorte. En series internacionales se relata un promedio de 1,5 (mín 0 - máx 4).¹⁴ Mientras que a los 10 minutos el puntaje medio fue de 6,5 (mín 4 - máx 8) en nuestra muestra. En estudios internacionales se relata un promedio a los 10 minutos de 3,5 (mín 0 - máx 5).

Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento de hipotermia completa (100%). No hay clara evidencia de superioridad de la hipotermia completa en comparación con la hipotermia selectiva¹⁸.

Se comenzó el tratamiento en promedio a las 2,71 horas del nacimiento (D.E. 2,92). Un paciente derivado de otro centro comenzó el tratamiento a las 12 horas de vida. Esta media nos da muy por debajo de las reportadas en series internacionales 4,3 (D.E. 1,3)¹⁶ y nacionales 4,07 (D.E. 1,9)¹⁵. Esta diferencia puede deberse a que varios de los estudios han sido realizados con pacientes derivados nacidos en otras instituciones, en la cohorte internacional un 48% de los neonatos fueron derivados. En nuestra muestra, sólo un paciente sometido a hipotermia nació en una institución diferente.

En cuanto al sistema cardiovascular, el 71,4% requirió inotrópicos. Cuatro pacientes (28,6%) no necesitaron inotrópicos durante el tratamiento. En

cohortes internacionales se reporta un 33% de pacientes con requerimientos de soporte inotrópico¹⁶.

El 92,9% fueron asistidos con ventilación mecánica (ARM). 7,1% no requirieron ARM. Esto es similar a los reportes internacionales que hablan de un 100% de requerimientos iniciales de ARM.¹⁴⁻¹⁶ Entre los pacientes con asistencia ventilatoria, la media de días de ARM fue de 8,4 días (D.E. 6,4). Similar a la cohorte internacional, donde la media de necesidad de asistencia ventilatoria fue de 8 días (D.E. 11,7)¹⁶.

El 35,7% (cinco pacientes) presentaron oliguria durante la hipotermia, pero ninguno requirió diálisis. Datos en concordancia con las series internacionales¹⁴.

En ocho pacientes (57,1%) se corroboraron convulsiones clínicas y/o en el electroencefalograma. De estos pacientes, las convulsiones del 75% fueron tratadas con fenobarbital como única droga. El 12,5% con levetiracetam y el 12,5% restante con terapia combinada fenobarbital-levetiracetam.

En las series internacionales se utilizó fenobarbital como droga de elección, un 44% de los pacientes requirió medicación¹⁶.

En cuanto a las complicaciones asociadas al tratamiento Hipotermia. El 50% de los recién nacidos presentaron hipotensión. En la bibliografía internacional se relata que un 42% de los pacientes con hipotensión.¹⁶ 71,4% de los neonatos sufrieron bradicardia, el mismo parámetro se encuentra relatado en bibliografía local en un 7,4%¹⁵.

En ningún paciente se identificó hipocalcemia, un trastorno relatado con más frecuencia en la bibliografía internacional, un 28%¹⁶.

El 21,4% de los pacientes requirió transfusión de glóbulos rojos durante el tratamiento, se relata en revisiones internacionales un 13,4% de pacientes que requieren transfusión.

El 7,1 % de los neonatos presentaron hipertensión pulmonar persistente, menos que lo referido en la bibliografía internacional, 25%¹⁶.

Un 21,4% presentaron hiperglucemia en nuestra cohorte, complicación no descrita en las series internacionales. Un 7,1% de nuestros pacientes presentaron hipoglucemia, mientras que en la bibliografía internacional se relata en un 12%¹⁶.

En nuestra cohorte 7,1% de los pacientes con alteración hepática, se relata un 20% de neonatos con disfunción hepática en la bibliografía internacional. El 7,1% presentó sepsis (asociada a catéter), en una cohorte internacional se relata en un 20%¹⁶.

En cuanto a los exámenes complementarios, al 100% se les realizó mientras cursaba el tratamiento

con hipotermia, al menos una ecografía cerebral transfontanelar y un electroencefalograma.

El 35,7% de los pacientes presentaron ecografía cerebral con edema e hiperecogenicidad, otro 35,7% tuvieron su primera ecografía con resultado informado como normal, 21,4% recién nacidos se reportó hiperecogenicidad y 7,1% se encontró hemorragia grado IV e hiperecogenicidad. En la bibliografía internacional el estudio de elección es resonancia magnética, por lo que este punto no es comparable¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹.

En cuanto a los electroencefalogramas en nuestra cohorte, la mayoría, un 64,3% fueron informados como hipovoltados, en concordancia a los electroencefalogramas relatados en las series internacionales, donde la mayoría se encuentran inicialmente hipovoltados¹⁴⁻¹⁸.

En cuanto a la evolución, nuestra muestra presenta un 28,6% de mortalidad. La mortalidad global de los pacientes en hipotermia se encuentra entre un 20-30%¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹.

Todos los pacientes fallecidos en nuestra muestra presentaban encefalopatía severa, en concordancia con lo relatado internacionalmente, donde la mortalidad entre pacientes con encefalopatía severa es mucho mayor, un 60%, en comparación a la mortalidad de pacientes con encefalopatía moderada, un 18%¹⁸⁻¹⁹.

Sobreviven 71,4%. La supervivencia es comparable con la relatada en series internacionales¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹. La media de días de internación en nuestra muestra es de 20,9 (D.E. 15,5). Similar a cohortes internacionales, donde la media de días de internación es de 19,9 (D.E. 15)¹⁶. De los pacientes sobrevivientes, 30% requieren internación domiciliaria. En series internacionales se relata alrededor de un 20% de necesidad de cuidados domiciliarios especiales (alimentación por sonda, gastrostomía, traqueostomía)¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰.

Conclusión

Nuestra cohorte es comparable a las series internacionales y locales, a excepción de la disponibilidad de resonancia magnética como método de imágenes de elección¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰.

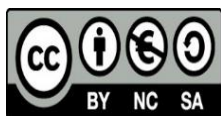
El tratamiento de hipotermia se implementó rápidamente en la gran mayoría de los pacientes, la media de tiempo de implementación, se encuentra muy por debajo de lo recomendado (empezar antes de las seis horas de vida). Dentro de las complicaciones, varios pacientes de nuestra cohorte presentaron hiperglucemia, un trastorno poco descrito en la bibliografía. Al comparar con la bibliografía internacional y nacional, la implementación del protocolo y los resultados con respecto a la evolución de los

pacientes, es muy similar a lo publicado. Las características de nuestra cohorte se asemejan a otras series internacionales y locales, a excepción de la disponibilidad de resonancia magnética como método de imágenes de elección.

Bibliografía

1. Hanna C. Kinney, Joseph J. Volpe. "Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Neuropathology" En: Volpe Joseph J. "Volpe's Neurology of the Newborn". Sexta edición. Filadelfia: ELSEVIER; 2018. 484-499.
2. Vannucci SJ, Hagberg H. Hypoxia-ischemia in the immature brain. *J Exp Biol.* 2004; 207(Pt 18): 3149-54.
3. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989; 114(5): 753-60.
4. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S; Grupo de Trabajo de Hipotermia de la Sociedad Española de Neonatología. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxica-isquémica. *An Pediatr (Barc).* 2014 Jul;81(1):52. e1-14.
5. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J).* 2015 Nov-Dec;91(6 Suppl 1): S78-83.
6. Joseph J. Volpe. "Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Pathophysiology" En: Volpe Joseph J. "Volpe's Neurology of the Newborn". Sexta edición. Filadelfia: ELSEVIER; 2018. 500-509.
7. Steven P. Miller, Vijay Ramaswamy, David Michelson, A. James Barkovich, Barbara Holshouser, Nathaniel Wycliffe, David V. Glidden, Douglas Deming, J. Colin Partridge, Yvonne W. Wu, Stephen Ashwal, Donna M. Ferriero, Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy, *The Journal of Pediatrics*, Volume 146, Issue 4, 2005, Pages 453-460.
8. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal [Combined therapy in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Barc).* 2019 Jul;91(1):59. e1-59. e7.
9. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S; Grupo de Trabajo de Hipotermia de la Sociedad Española de Neonatología. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxica-isquémica [Follow-up of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Barc).* 2014 Jul;81(1):52. e1-14.
10. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, Benavente-Fernández I, Lubián-López S; Grupo de Trabajo EHI-ESP. Incidencia de la encefalopatía hipóxica-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España [Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain]. *An Pediatr (Barc).* 2018 Jul;89(1):12-23.
11. Shah PS. Hypothermia: A systematic review and metaanalysis of clinical trial. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15:238-246.
12. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A; Grupo de Trabajo ESP-EHI; Grupo de Trabajo ESP-EHI. Unidades de Neonatología. Hospitales terciarios, España. Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxica-isquémica en España [Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain]. *An Pediatr (Barc).* 2020 May;92(5):286-296. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383601/>
13. Terrie E. Inder, Joseph J. Volpe. "Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy" En: Volpe Joseph J. "Volpe's Neurology of the Newborn". Sexta edición. Filadelfia: ELSEVIER; 2018. 510-563.
14. Denis Azzopardi, Nicola J. Robertson, Frances M. Cowan, Mary A. Rutherford, et col. Pilot Study of Treatment With Whole Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106;684 Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/106/4/684.full.html>

15. Dra. Mariana Valeraa, Dr. Juan Pablo Berazateguia, Dra. Gladys Saaa, et col. Implementación de un programa para prevenir el daño neurológico de la encefalopatía hipóxico isquémica en Buenos Aires. *Hipotermia terapéutica. SAP.* Año 2015. Consulta 12 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/primeros/2015/ComBreve_Valera_anticipo_9-9-15.pdf
16. Seetha Shankaran, Abbot R. Laptook, Richard A. Ehrenkranz, Jon E. Tyson, Scott A. McDonald, Waldemar A. Carlo, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. October 13, 2005. *N Engl J Med* 2005; 353:1574-1584
17. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361(14):1349-58.
18. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Accessed 12 December 2020. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003311.pub3/full>
19. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(10):951-8
20. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, Benavente-Fernández I, Lubián-López S; Grupo de Trabajo EHI-ESP. Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España [Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Jul;89(1):12-23.



Anexo 1. Variables de estudio

Datos generales:

- PESO AL NACIMIENTO (en gramos)
 - EDAD GESTACIONAL (semanas de gestación completas)
 - EDAD MATERNA (años)
 - SEXO (femenino, masculino)
- Características al ingreso a tratamiento Hipotermia:
- CLÍNICA (encefalopatía moderada o severa)
 - PH (valor del pH del laboratorio del primer gas tomado a cada paciente)
 - EXCESO BASE (valor del exceso de base del laboratorio del primer gas tomado a cada paciente)
 - IRRITABILIDAD (presente, ausente)
 - DEPRESIÓN (presente, ausente)
 - CONVULSIONES CLÍNICAS INICIALES (presentes, ausentes)
 - APGAR (valor del puntaje asignado)
 - REANIMACIÓN REQUERIDA AL NACER
 - Ventilación presión positiva (VPP)
 - VPP + tubo endotraqueal (TET)
 - VPP + TET + MASAJE
 - VPP + TET + MASAJE + DROGAS
 - EVENTO ASFÍCTICO PERINATAL IDENTIFICADO (o evento centinela, ver Anexo Tabla I).
 - MODO DE NACIMIENTO

Tratamientos implementados:

- HIPOTERMIA COMPLETA (COLCHÓN)
- NECESIDAD DE DROGAS PARA SEDACIÓN (fentanilo)
- REQUERIMIENTOS DE USO DE INOTRÓPICOS (dopamina, dobutamina)
- RESTRICCIÓN APOORTE LÍQUIDO (aporte hídrico limitado a menos de 50 mL/k)
- NECESIDAD DE ASISTENCIA RESPIRATORIA MECÁNICA (ARM)
- DÍAS DE REQUERIMIENTO DE ARM
- NECESIDAD DE DIÁLISIS (si / no)
- TRATAMIENTO CONVULSIONES (fenobarbital, levetiracetam)
- HORAS HASTA HIPOTERMIA
- TRANSFUSIÓN GLÓBULOS ROJOS (si / no)
- TRANSFUSIÓN PLASMA (si / no)
- HEMOCULTIVOS (si / no)
- ANTIBIÓTICOS PROFILAXIS CON AMPICILINA Y GENTAMICINA (si / no)

Complicaciones asociadas a Hipotermia:

- HIPOTENSIÓN (tensión arterial media por debajo de 40 mmHg)
- BRADICARDIA (frecuencia cardíaca según monitoreo continuo por debajo de 70 latidos por minuto de manera sostenida)
- HIPOCALCEMIA (calcemia por debajo de 9 mg/dl)

- OLIGURIA (ritmo diurético por debajo de 1 ml/k/h)
- CONVULSIONES CLÍNICAS Y SUBCLÍNICAS (si / no)
- OTRAS COMPLICACIONES

Evolución:

- FALLECE
- DÍAS DE VIDA AL FALLECIMIENTO
- DÍAS DE INTERNACIÓN EN NEONATOLOGÍA
- REQUIRIÓ INTERNACIÓN DOMICILIARIA

