

# Hipotermia terapéutica: estudio descriptivo de una cohorte de 10 años en un hospital público de alta complejidad

María N. Nieves<sup>1</sup> , Mariela Jozefkowicz<sup>1</sup> , María C. Rubio Longo<sup>1</sup>, María B. Borgognoni<sup>1</sup> , Silvana Calligaris<sup>1</sup> , María T. Mazzucchelli<sup>1</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** La hipotermia terapéutica (HT) reduce el riesgo de muerte o discapacidad en niños con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada-grave.

**Objetivo.** Describir una población de pacientes con EHI que requirió HT y su evolución hasta el alta hospitalaria.

**Población y métodos.** Estudio descriptivo de cohorte retrospectivo. Se analizaron todos los pacientes que ingresaron a HT entre 2013 y 2022. Se evaluaron datos epidemiológicos, clínicos, de monitoreo, tratamiento, estudios complementarios y condición al alta. Se compararon los factores de riesgo entre pacientes fallecidos y sobrevivientes, y de estos, los que requirieron necesidades especiales al alta (NEAS).

**Resultados.** Se incluyeron 247 pacientes. Mortalidad: 11 %. Evento centinela más frecuente: período expulsivo prolongado (39 %). Inicio del tratamiento: mediana 5 horas de vida. Convulsiones: 57 %. Eritropoyetina intravenosa: 66,7 %. Patrón anormal de monitoreo de función cerebral: 52 %. Normalización del monitoreo: mediana 24 horas. Resonancia magnética patológica: 42 %. Variables predictoras de mortalidad: Sarnat y Sarnat grave, y ecografía patológica al ingreso.

**Conclusión.** La mortalidad global fue del 11 %. Las derivaciones aumentaron en forma más evidente a partir del año 2018. El horario de inicio de HT fue más tardío que en reportes anteriores. Los signos neurológicos de gravedad según la escala de Sarnat y Sarnat y la ecografía cerebral basal patológica fueron predictores independientes de mortalidad al alta. Los pacientes con NEAS presentaron normalización del trazado del electroencefalograma de amplitud integrada más tardío. El hallazgo más frecuente en la resonancia fue la afectación de los ganglios basales. No se encontraron diferencias clínicas ni de complicaciones estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron eritropoyetina.

**Palabras clave:** hipoxia-isquemia encefálica; hipotermia terapéutica; mortalidad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10264>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10264.eng>

**Cómo citar:** Nieves MN, Jozefkowicz M, Rubio Longo MC, Borgognoni MB, et al. Hipotermia terapéutica: estudio descriptivo de una cohorte de 10 años en un hospital público de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202310264. Primero en Internet 13-JUN-2024.

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para** María N. Nieves: [marianoelianieves@gmail.com](mailto:marianoelianieves@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 2-11-2023

**Aceptado:** 18-3-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una entidad responsable de compromiso neurológico grave permanente que afecta a 1-3 de cada 1000 recién nacidos en países desarrollados; puede incrementarse hasta 26/1000 en países en vías de desarrollo. Puede implicar graves secuelas y una mortalidad que puede alcanzar más del 60 %. Es la mayor causa de discapacidad en pacientes de término.

El estudio de Shankaran *et al.* demostró que la hipotermia terapéutica controlada (HT) iniciada dentro de las primeras 6 horas de vida y durante 72 horas reduce la morbimortalidad de pacientes con EHI moderada-grave.<sup>1</sup> Se considera un estándar de cuidado.

El Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría Garrahan inició su programa de tratamiento con HT en el año 2013, utilizando el método de hipotermia corporal total asociado al monitoreo de función cerebral (MFC). Así, se convirtió en centro receptor de pacientes con esta patología derivados tanto de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires como de distintas localidades de la provincia de Buenos Aires. Los pacientes son tratados de manera multidisciplinaria durante su internación y a su egreso continúan en seguimiento por el consultorio de Condiciones Crónicas Complejas.

El objetivo de este estudio es describir la población con EHI que requirió tratamiento con HT y su evolución hasta el egreso hospitalario, desde el inicio del programa de HT en nuestra unidad, durante 10 años.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Ingresaron al estudio todos los recién nacidos con diagnóstico de EHI moderada o grave que recibieron HT en el Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Garrahan desde abril 2013 hasta diciembre 2022. Estudio de cohorte descriptivo retrospectivo con muestreo no probabilístico, consecutivo. Los datos fueron recolectados en forma simultánea a la presencia de los pacientes en la unidad en una planilla de datos prediseñada en programa REDCap.

El protocolo de tratamiento de EHI del servicio especifica los criterios de inclusión y tratamiento de los pacientes en HT. Se actualiza mediante la publicación de las guías de manejo de la Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>2</sup>

La evaluación neurológica se realizó mediante la escala Sarnat y Sarnat al ingreso. Debido a que la mayoría de los pacientes fueron trasladados

desde otras instituciones, el momento de la evaluación dependió del horario de arribo.

Los pacientes inicialmente evaluados como EHI leve, fueron monitorizados durante las primeras 12 horas de vida para eventual recategorización.

Se utilizó una manta para hipotermia corporal total administrada automáticamente y controlada mediante un equipo de enfriamiento Criticool® o Blanketrol III®. La temperatura central objetivo debe ser de 33,5 °C y mantenerse durante 72 horas. La velocidad de recalentamiento fue de 0,5 °C/h; se enlentecía si presentaban o se agravaban los episodios convulsivos.

Desde octubre 2018 hasta agosto 2022, se utilizó eritropoyetina (EPO) como coadyuvante de la HT. Consistió en administrar 5 dosis de 1000 UI/kg, los días 1, 2, 3, 5 y 7 de vida. Se realizó un análisis estratificado entre la población que recibió EPO + HT y la que recibió solo HT.

Se registraron los valores de gases arteriales y ácido láctico sérico cada 12 horas y de laboratorio (hemograma, coagulograma, función renal, hepatograma, medio interno, amonio, troponinas, creatina-cinasa miocárdica [CK MB], péptido natriurético B [NT-proBNP]) cada 24 horas durante las 72 horas de HT.

Se realizó el MFC con estudio electroencefalográfico de amplitud integrada (EEGa) al pie de cama, utilizando CFM Olympic Brainz monitor® y OBM Olympic Brainz monitor®, desde el ingreso y hasta finalizar el recalentamiento.

La ecografía cerebral fue realizada al ingreso por médicos especialistas en diagnóstico por imágenes. Se completó la evaluación con electroencefalograma convencional (EEG) y resonancia magnética (RM) de cerebro posterior al recalentamiento.

La evaluación neurológica se efectuó durante la HT y previo al alta.

La base de datos fue confidencial; se empleó REDCAP para la recolección y R studio para el análisis estadístico. Para las variables continuas, se utilizaron estadísticas descriptivas (n, media, desvío estándar, rango y mediana) y para las categóricas, frecuencias y porcentajes. La evaluación de diferencias entre los grupos del estudio en relación con las variables basales se realizó en el caso de variables cuantitativas, con prueba de la *t* de Student o Wilcoxon según las condiciones de aplicabilidad. La comparación de variables cualitativas se llevó a cabo mediante una prueba de chi-cuadrado o Fisher según correspondía. Se realizó un

análisis comparativo de mortalidad hasta el alta. El nivel de significancia se estableció con un valor de  $p < 0,05$ . A partir de aquellas variables con significancia estadística, se realizaron dos modelos de regresión logística multivariado: uno para buscar factores predictores de mortalidad durante la internación y el segundo, que incluyó a los pacientes que permanecieron vivos, para buscar predecir necesidades especiales de atención de la salud (NEAS) al alta, definidas como aquellos pacientes que requirieron anticonvulsivantes, baclofeno, levomepromazina, sonda para alimentación enteral, oxígeno suplementario o traqueostomía. Se construyó un modelo multivariado entre los pacientes que egresaron con y sin NEAS, y los factores de riesgo considerados con significancia estadística  $< 0,2$  en el análisis bivariado. Como medida de riesgo, se utilizó *odds ratio* (OR, razón de probabilidades) con intervalo de confianza del 95 %. El estudio fue aprobado por la Dirección Asociada de Docencia e investigación del Hospital Garrahan.

## RESULTADOS

Completaron los criterios de inclusión 247 recién nacidos de los cuales 231 (92,7 %) fueron referidos desde Ciudad Autónoma y provincia de Buenos Aires. Nacieron en nuestra institución 16 niños con diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas.

Durante este período, se observó un aumento de las derivaciones, sobre todo a partir del 2018 (Figura 1).

La *Tabla 1* muestra las características de los pacientes al ingreso al Área de Terapia Intensiva Neonatal y su evolución clínica durante la internación.

La mortalidad global fue del 11 % (27/247). La comparación entre los pacientes que sobrevivieron al período neonatal y aquellos que no se describe en la *Tabla 2*.

A partir de esta comparación, se realizó un modelo logístico y se observó que la presencia de convulsiones, el Apgar a los 5 minutos, el ácido láctico, Sarnat y Sarnat grave, y la ecografía cerebral patológica al ingreso se relacionaron con la probabilidad de mortalidad al alta en el modelo bivariado. Al introducir estas variables en el modelo multivariado, resultó que el ingreso con Sarnat y Sarnat grave y la ecografía basal patológica al ingreso fueron las variables independientes predictoras de mortalidad (*Tabla 3*).

La mediana del tiempo de realización de las 218 RM fue 12 días de vida; el 42 % fueron patológicas.

Se prescribieron anticonvulsivantes en el 66 % de los casos; el 37,3 % persistía con esta prescripción al egreso.

Entre los pacientes vivos al egreso, se compararon las características de aquellos que tuvieron NEAS y los que no (*Tabla 4*). Se

FIGURA 1. Número de pacientes por año



EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.

**TABLA 1. Característica de los pacientes y evolución clínica**

n	247
Embarazo no controlado (n [%])	190 (78,2)
Vía de parto (n [%])	
-Vaginal	118 (47,6)
-Cesárea	126 (50,8)
-Fórceps	4 (1,6)
Edad materna (mediana [RIC])	25 (21-31,75)
Paridad (mediana [RIC])	2 (1-3)
Evento centinela (n [%])	
-Expulsivo prolongado	73 (39)
-Desaceleraciones	48 (25,7)
-Parto distócico	26 (13,9)
-Desprendimiento de placenta normoinserta	15 (8)
-Rotura uterina	9 (4,8)
-Prolapso de cordón	7 (3,7)
-Circular de cordón	3 (3,2)
-Monitoreo no reactivo	3 (1,6)
Traslado (%)	231 (92,7)
Escala de Sarnat y Sarnat grave (n [%])	71 (28,7)
Peso en gramos (mediana [RIC])	3330 (2910-3690)
Edad gestacional (mediana [RIC])	39,00 (38,00-40,00)
pH cordón (mediana [RIC])	6,90 (6,80-6,97)
Déficit de base cordón (mediana [RIC])	-20 (-23,80--15)
pH 1. <sup>ra</sup> hora de vida (mediana [RIC])	7,16 (7,03-7,26)
Déficit de base 1. <sup>ra</sup> hora de vida (mediana [RIC])	-16,00 (-20,00--11,88)
Ácido láctico basal mg/dl (mediana [RIC])	40 (21-70)
Hemoglobina al ingreso g/dl (mediana [RIC])	13,05 (11,60-14,88)
Puntaje de Apgar (mediana [RIC])	
1 minuto	3 (1--3,75)
5 minutos	5 (4-6)
10 minutos	7,00 (6-7)
Horas de vida al ingreso a HT (mediana [RIC])	5 (4-6)
Mortalidad (n [%])	27 (10,9)
Presencia de convulsiones (n [%])	139 (56,7)
Uso de anticonvulsivantes (n [%])	155 (66,8)
Uso de opioides (n [%])	222 (90,2)
Uso de fármacos vasoactivos (n [%])	99 (41,8)
VIS (escala de vasoactivos inotrópicos) (mediana [RIC])	11 (10-27)
Uso de eritropoyetina (n [%])	162 (66,7)
Condición respiratoria al ingreso (n [%])	
Aire ambiente	66 (26,9)
Oxígeno por cánula	12 (4,9)
Ventilación no invasiva	1 (0,4)
ARM	166 (67,8)
Días de ARM (mediana [RIC])	5 (2-8)
Sepsis (n [%])	12 (4,9)
Presencia de trombosis (n [%])	3 (1,2)
Estado de conciencia alterado durante HT (n [%])	109 (43,9)
Somnoliento	61 (25)
Descerebración	2 (0,8)
Coma	46 (18,9)
Electroencefalograma patológico (EEG) al final de HT (n [%])	69 (33,2)
Ecografía cerebral basal patológica (n [%])	48 (21,2)
Edema	42 (16,9)
Hemorragia	6 (2,4)
Doppler alterado	2 (0,8)
Resonancia magnética patológica (n [%])	92 (42,2)
Isquemia localizada ganglios de la base	44 (17,7)

Isquemia difusa	38 (15,3)
Hemorragia	26 (10,5)
Tiempo en días a la RNM (mediana (RIC))	12 (9-18)
EEGa patológico (n [%])	122 (52,4)
Anormal discontinuo	58 (23,4)
Paroxismo supresión	45 (18,1)
Hipovoltado	44 (17,7)
Tiempo en horas a la normalización EEGa (mediana [RIC])	24 (0-48)
Días de internación (mediana [RIC])	20 (14-31)

RIC: intervalo intercuartílico; n: número; ARM: asistencia respiratoria mecánica; EEG: electroencefalograma; EEGa: electroencefalograma de amplitud integrada; HT: hipotermia terapéutica; RNM: resonancia magnética.

realizó un modelo logístico multivariado que mostró que el único predictor estadísticamente significativo de NEAS fue el tiempo a la normalización de EEGa, siendo más prolongado en los pacientes que tuvieron NEAS (53,91 horas vs. 16,22 horas;  $p < 0,001$ ). Por cada hora de retraso en la normalización del EEGa, aumentó

el 11 % (IC95% 6-20) la probabilidad de NEAS, independientemente del resto de las variables del modelo (Tabla 5).

Recibieron EPO 162 pacientes (66,7 %); no se encontró ninguna diferencia estadísticamente relevante ni clínica ni en las complicaciones entre los dos grupos.

**TABLA 2. Análisis de variables predictoras de mortalidad al alta**

	Alta hospitalaria	Mortalidad neonatal	$p$
n	220	27	
Evento centinela (%)			0,282
-Parto distócico	24 (14,4)	2 (10,5)	
-Desprendimiento de placenta	14 (8,4)	1 (5,3)	
-Desaceleraciones en el monitoreo	38 (22,8)	9 (47,4)	
-Prolapso de cordón	7 (4,2)	0 (0,0)	
-Rotura uterina	7 (4,2)	2 (10,5)	
-Expulsivo prolongado	68 (40,7)	5 (26,3)	
-Monitoreo no reactivo	3 (1,8)	0 (0,0)	
-Circular de cordón	6 (3,6)	0 (0,0)	
Embarazo no controlado (%)	170 (78,7)	19 (73,1)	0,686
Parto (%)			0,702
-vaginal	106 (48,2)	12 (44,4)	
-cesárea	110 (50,0)	15 (55,6)	
-fórceps	4 (1,8)	0 (0,0)	
Paridad (mediana [DE])	1,29 (1,53)	1,73 (2,49)	0,202
Edad materna en años (media [DE])	26,36 (7,20)	26,92 (7,00)	0,707
pH de cordón (media [DE])	6,88 (0,14)	6,90 (0,19)	0,651
pH de cordón <6,88	76 (34,5)	9 (33,3)	0,985
Déficit de base cordón (media [DE])	-19,32 (7,11)	-18,74 (6,57)	0,734
pH 1 hora de vida (media [DE])	7,13 (0,17)	7,00 (0,29)	0,108
Déficit de base 1 hora de vida (media [DE])	-15,88 (6,12)	-19,67 (6,47)	0,151
Puntaje Apgar 5 minutos (media [DE])	5,31 (1,63)	4,08 (1,44)	<b>&lt;0,001</b>
Horas al ingreso a la HT (media [DE])	5,93 (4,27)	5,01 (2,28)	0,312
Ácido láctico basal mg/dl (media [DE])	50,10 (46,55)	80,15 (79,63)	<b>0,006</b>
Edad gestacional semanas (media [DE])	39,08 (1,66)	38,88 (1,42)	0,558
Peso en gramos (media [DE])	3253,26 (664,38)	3319,51 (883,61)	0,644
Escala de Sarnat y Sarnat grave (%)	49 (22,4)	22 (81,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ecografía SNC basal patológica (%)	36 (17,5)	12 (60,0)	<b>&lt;0,001</b>
Presencia de convulsiones (%)	118 (53,9)	21 (80,8)	<b>0,016</b>
Tratamiento con EPO intravenosa (%)	148 (67,9)	15 (57,7)	0,410

n: número; DE: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central; EPO: eritropoyetina.

TABLA 3. Análisis multivariado de mortalidad según variables predictoras

Predictores	Razón de probabilidades (OR)	Error estándar	Mortalidad		p valor
			Intervalo de confianza		
(Intercepto)	0,01	0,02	0,00-0,17		<b>0,002</b>
Sarnat y Sarnat grave	13,49	11,11	2,97-77,98		<b>0,002</b>
Ecografía patológica	4,15	2,45	1,32-13,66		<b>0,016</b>
Ácido láctico basal	1,00	0,00	0,99-1,01		0,724
Convulsiones	0,32	0,25	0,06-1,48		0,150
Apgar 5 minutos	0,88	0,18	0,59-1,30		0,514

Observaciones

209

Color:

Desviación

92,526

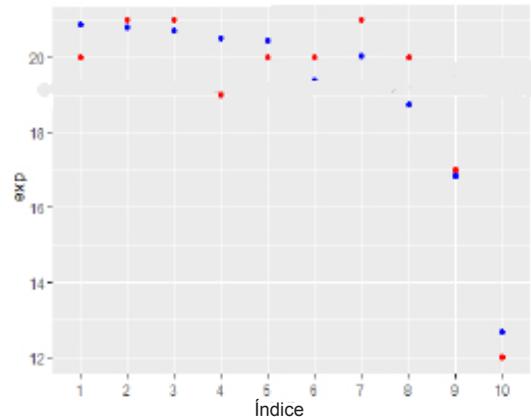
Probabilidad logarítmica

-46,263

■ Observado  
■ Esperado

Hosmer and Lemeshow. Prueba de bondad de ajuste

chi cuadrado	df	P_valor
13,21794	8	0,1045678



## DISCUSIÓN

En este estudio describimos la experiencia de 10 años en el uso de hipotermia corporal total con MFC continuo y evaluación multidisciplinaria de un área de Terapia Intensiva Neonatal con elevado porcentaje de pacientes derivados.

El número de pacientes ingresados por año aumentó marcadamente a partir del año 2018 sin variaciones hasta el 2023 (*Figura 1*), lo cual

coincidió con las publicaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría y el Ministerio de Salud de la Nación.<sup>3,4</sup> Consideramos que la difusión del tema a nivel nacional condujo al incremento de la demanda asistencial observada.

La mortalidad global fue del 11 %, similar a publicaciones de otros centros internacionales y menor a las de nuestra región.<sup>5</sup>

TABLA 4. Análisis de variables predictoras de necesidades especiales al alta

AL ALTA HOSPITALARIA	SIN necesidades especiales	CON necesidades especiales	p
n	135	85	
pH cordón (media [DE])	6,91 (0,12)	6,84 (0,15)	0,001
pH cordón <6,88	31 (27,0)	37 (43,5)	0,031
Déficit de base cordón (media [DE])	-18,58 (5,06)	-20,16 (9,50)	0,200
Sarnat y Sarnat grave	12 (10,5)	31 (36,5)	<0,001
Ecografía SNC basal patológica (%)	16 (14,0)	17 (20,0)	0,532
Ácido láctico basal (media [DE])	38,77 (30,12)	57,11 (48,49)	0,002
Apgar 5 minutos (media [DE])	5,64 (1,62)	4,95 (1,46)	0,003
Normalización del EEGa en horas (media [DE])	16,22 (21,51)	53,91 (36,46)	<0,001
RNM SNC patológica (%)	25 (21,9)	56 (65,9)	<0,001
Isquemia de ganglios de la base (%)	15 (13,2)	26 (30,6)	0,005
Isquemia difusa (%)	6 (5,3)	23 (27,1)	<0,001
Hemorragia (%)	9 (7,9)	13 (15,3)	0,156
Días de internación (media [DE])	19,77 (11,82)	35,46 (26,40)	<0,001

n: número; DE: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central; EEGa: electroencefalograma de amplitud integrada; RNM: resonancia magnética.

TABLA 5. Análisis multivariado de los pacientes con necesidades especiales al alta

Predictores	Necesidades especiales			
	Razón de probabilidad (OR)	Error estándar	Intervalo de confianza	p valor
(Intercepto)	0,00	0,00	0,00-2537897	0,730
Sarnat y Sarnat grave	1,73	1,63	0,26-11,51	0,560
pH de cordón	3,26	12,21	0,00-5942,26	0,753
pH de cordón <6,88	2,50	2,91	0,26-27,49	0,430
Apgar 5 minutos	0,60	0,15	0,35-0,97	<b>0,043</b>
Horas a la normalización del EEGa	1,11	0,03	1,06-1,20	<b>&lt;0,001</b>
Láctico basal	1,00	0,01	0,97-1,03	0,839
Días de internación	0,95	0,04	0,86-1,03	0,209
Resonancia	2,18	1,79	0,44-11,98	0,343

Observaciones

73

Color

■ Observado  
■ Esperado

Desviación

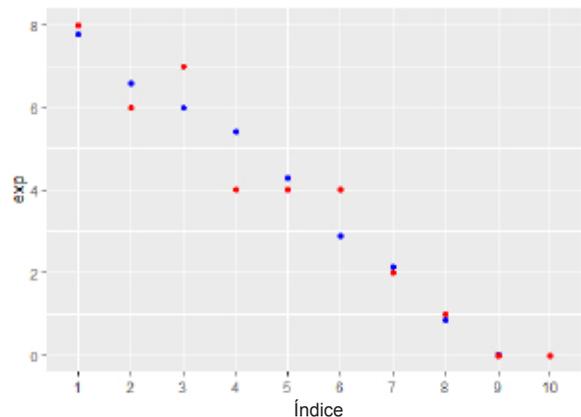
52,454

Probabilidad logarítmica

-26,227

Hosmer and Lemeshow. Prueba de bondad de ajuste

chi cuadrado	df	P_valor
4,755861	8	0,7833228



La categorización de Sarnat y Sarnat grave y la ecografía cerebral basal patológica resultaron variables predictoras independientes de mortalidad al alta. En el estudio de Leijser,<sup>6</sup> la ecografía cerebral patológica en las primeras 24 horas de vida en pacientes con EHI fue infrecuente, se relacionó con daño grave o de origen prenatal. Salas y cols.<sup>7</sup> refuerzan la importancia de la ecografía cerebral precoz para el diagnóstico diferencial de otras condiciones que pueden simular una EHI y requieren otro tratamiento (hipoglucemia, accidente cerebrovascular, metabolopatías, etc.). La especificidad de este método diagnóstico es elevada cuando se realiza antes de iniciar el tratamiento con HT.<sup>8</sup> Estos hallazgos parecen confirmar la importancia de la ecografía cerebral temprana para detectar algunas patologías menos frecuentes en forma precoz e identificar casos más graves de EHI.

El hecho de ser pacientes derivados de otras instituciones condicionó un horario de inicio de HT más tardío respecto a otros reportes publicados, mediana de 5 horas (RIC 4-6). Considerando las realidades de distancia y traslados de nuestro país, los pacientes correctamente identificados, en hipotermia pasiva con los cuidados requeridos

en las unidades de nacimiento, fueron recibidos hasta las 12 horas de vida. Si bien la bibliografía en general muestra algún beneficio en el ingreso precoz a HT, existe evidencia de que ingresos más tardíos no presentan diferencias significativas en el neurodesarrollo a los 18 meses.<sup>9</sup>

La EHI es la principal causa de convulsiones neonatales. Se manifiestan habitualmente como crisis motoras focales o solo a través de alteraciones electrográficas sin cambios clínicos; resulta imprescindible la monitorización continua para el diagnóstico (ILAE 2017).<sup>10</sup> Junto al MFC, cobra gran valor diagnóstico y pronóstico la neuroimagen realizada entre las 24 y 96 horas, y entre los 7 y 21 días del nacimiento respectivamente (Glass *et al*).<sup>11</sup> Fitzgerald *et al*. demostraron que discontinuar la medicación anticonvulsivante previo al alta no incrementó el riesgo de convulsiones durante el seguimiento.<sup>12</sup> Según esta evidencia, la indicación de anticonvulsivantes al egreso hospitalario disminuyó a lo largo del tiempo.

El MFC mostró valor predictivo pronóstico para evolución favorable al lograr patrones de continuidad o leve discontinuidad en el trazado de base dentro de las 48 horas de iniciada la HT (Thorensen *et al*).<sup>13</sup> En concordancia con estos

datos, en los pacientes que requirieron NEAS, la normalización del trazado EEGa fue más tardía (53,91 horas vs. 16,22 horas;  $p < 0,001$ ).

En la RM la afectación de ganglios basales fue el hallazgo más frecuente, lo cual coincidió con otros reportes Bonifacio *et al.*<sup>14</sup>

La EPO fue administrada como una prescripción fuera de prospecto (*off label*) y no bajo protocolo de investigación. La decisión fue tomada sobre la base de la evidencia disponible para la época y del hecho de que el medicamento venía siendo utilizado en forma segura durante décadas en niños sin requerir consentimiento informado, con múltiples fines en muchos centros internacionales. Como la mayoría de los medicamentos utilizados con esta modalidad, se priorizó el posible beneficio en una entidad que implica graves secuelas para el paciente en los casos más graves, a pesar del tratamiento con HT. La medicación fue inmediatamente discontinuada ante la publicación de los resultados del HEAL Trial. Sin embargo, como lo expresan Chung LM<sup>15</sup> y Gopakumar H en el Acta Pediátrica de febrero de 2023, las conclusiones sobre los efectos adversos del estudio de Wu *et al.*<sup>16</sup> contrastan con las revisiones sistemáticas previas de Razak y Hussain,<sup>17</sup> e Ivain *et al.*<sup>18</sup> que mostraron que la monoterapia con EPO no produjo evoluciones significativamente adversas ni complicaciones. Los estudios de Oorschot *et al.*<sup>19</sup> y Garg *et al.*<sup>20</sup> donde se utilizó EPO en combinación con HT tampoco evidenciaron efectos adversos. Durante los diferentes estudios clínicos, se combinó una amplia gama de efectos adversos, de modo que los resultados contrastantes podrían deberse a variaciones en los parámetros y clasificaciones utilizadas en los diferentes estudios. Por lo tanto, para obtener conclusiones más definitivas, deben esperarse los resultados de los próximos estudios que se encuentran en desarrollo.

Distintos trabajos publicados en los últimos años han evidenciado dificultad en la implementación, falta de beneficio e incluso aumento de la mortalidad del uso de HT en países en vías de desarrollo.

Thayyil *et al.*<sup>21,22</sup> mostraron que la hipotermia corporal total en países del sur de Asia no redujo la mortalidad. Una revisión sistemática de Pauliah *et al.* refiere que podría deberse a cuestiones de diseño y calidad de cada uno de los estudios, los dispositivos utilizados y cuestiones intrínsecas al nacimiento, así como a los cuidados neonatales en la unidad de terapia intensiva.<sup>23</sup> No obstante,

nuestro centro cuenta con la tecnología y los recursos humanos requeridos para realizar esta terapéutica con resultados comparables a países desarrollados.

Este estudio muestra como fortaleza la descripción de una elevada cantidad de pacientes atendidos en un mismo centro en forma consecutiva durante 10 años dentro de una unidad de alta complejidad. Presenta como debilidad ser un estudio descriptivo.

## CONCLUSIÓN

Durante el período de estudio se observó un aumento de las derivaciones, más evidente a partir del año 2018. La mortalidad global fue del 11 %. La escala Sarnat y Sarnat grave, y la ecografía cerebral basal patológica resultaron variables predictoras independientes de mortalidad al alta.

El evento centinela más frecuente fue el período expulsivo prolongado (39 %). El horario de inicio de HT resultó más tardío que en reportes anteriores. La administración de anticonvulsivantes al alta fue disminuyendo con el tiempo.

Los pacientes con NEAS presentaron normalización del trazado de EEGa más tardío.

El tiempo a la RM fue una mediana de 12 días; la afectación de los ganglios basales fue el hallazgo más frecuente. Recibió EPO el 66,7 % de los pacientes y no se encontraron diferencias clínicas ni de complicaciones estadísticamente significativas.

Esta cohorte se encuentra actualmente en seguimiento interdisciplinario en esta institución y se programará en breve la publicación de su evolución a largo plazo. ■

## REFERENCIAS

- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1574-84.
- Encefalopatía Neonatal: Diagnóstico, tratamiento inicial y derivación en  $\geq 35$  semanas de EG. [Consulta: 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encefalopatia-neonatal-diagnostico-tratamiento-inicial-y-derivacion-en-35-semanas-de-eg>
- Grupo de trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico - isquémica. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):s38-52.
- Área de trabajo de encefalopatía neonatal, Comité de Estudio Feto-Neonatales (CEFEN). Atención inicial, diagnóstico oportuno y tratamiento del recién nacido con encefalopatía neonatal. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022.

5. Procianoy R, Corso A, Schoenardie B, de Oliveira G, et al. Outcome and feasibility after seven years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):955-61.
6. Leijser L, Vein A, Liauw L, Strauss T, et al. Prediction of Short-Term Neurological outcome in Full Term Neonates with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro imaging. *Neuropediatrics*. 2007;38(5):219-27.
7. Salas J, Tekes A, Hwang M, Northington F, Huisman TA. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic Ischemic Injury and its mimickers for Clinicians: a review of the patterns of injury and the evolution of findings over time. *Neonatology*. 2018;114(3):185-97.
8. Rath C, Rao S, Suryawanshi P, Desai S, et al. Does abnormal doppler on cranial ultrasound predict disability in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(10):1202-13.
9. Guillot M, Philippe M, Miller E, Davila J, et al. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000442.
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
11. Glass HC, Nash KB, Bonifacio SL, Barkovich AJ, et al. Seizures and magnetic resonance imaging detected brain injury in newborns cooled for hypoxic - ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;159(5):731-5 e1.
12. Fitzgerald MP, Kessler SK, Abend NS. Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic - ischemic encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1047-53.
13. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e131-9.
14. Bonifacio S, Glass H, Vanderpluym J, Agrawal A, et al. Perinatal Events and Early MRI in Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2011;158(3):360-5.
15. Chung LM, Hariharan G. EBNEO Commentary: Safety and efficacy of erythropoietin in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2023;112(4):885-6.
16. Wu Y, Comstock B, Gonzalez F, Mayock C, et al. Trial of Erythropoietin for hypoxic - ischemic Encephalopathy in Newborns. *N Engl J Med*. 2022;387(2):148-59.
17. Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2019;47(4):478-89.
18. Ivain P, Montaldo P, Khan A, Elagovan R, et al. Erythropoietin monotherapy for neuroprotection after neonatal encephalopathy in low-to middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2021;41(9):2134-40.
19. Oorschot DE, Sizemore RJ, Amer AR. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: history, current status, and future research. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1487.
20. Garg B, Sharma D, Bansal A. Systematic review seeking erythropoietin role for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: presently where do we stand. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(23):3214-24.
21. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shulka D, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomized controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob Health*. 2021;9(9):e1273-85.
22. Thayyil S, Montaldo P, Krishnan V, Ivain P, et al. Whole Body hypothermia, Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers and Outcomes in Neonates with Moderate or Severe Hypoxic Ischemic encephalopathy born at tertiary care centers vs other facilities: a nested study within a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2312152.
23. Pauliah S, Shankaran S, Wade A, Cady E, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58834.