





Células autólogas de sangre de cordón umbilical y placenta para la encefalopatía hipóxico isquémica: estudio exploratorio de seguridad y factibilidad

Claudio Solana¹ , Nora Balanian¹, Sandra Machado¹, Victoria Binda², Silvina Kuperman³ , Cecilia Gamba³ , Valeria Roca^{3,4} 

RESUMEN

Introducción. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) causada por la falta de oxígeno y/o perfusión al cerebro puede provocar daño neurológico agudo en el recién nacido. La hipotermia terapéutica (HT) es el tratamiento más eficaz y seguro. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta y con numerosas secuelas a largo plazo. Las terapias celulares y, en particular, la sangre de cordón umbilical (SCU) se estudian como terapias alternativas. El objetivo de este trabajo es evaluar la factibilidad y seguridad de la infusión de células autólogas de la sangre de cordón junto con la hipotermia moderada.

Población y métodos. Se incorporaron 12 bebés de 36 semanas o más de gestación con diagnóstico de EHI moderada o grave y que contaban con colecta de SCU. La SCU se redujo en volumen y se obtuvieron hasta 4 dosis, que fueron infundidas en las primeras 72 horas posnatales. Se evaluó el tiempo a la primera infusión y posibles reacciones adversas a la infusión.

Resultados. Entre los años 2014 y 2019, 12 bebés fueron incluidos en el protocolo (HT + SCU), 9 con diagnóstico de EHI moderada y 3 con EHI grave. En todos los casos, se obtuvo al menos 1 dosis de SCU para infundir. En todos los casos, fue posible infundir la primera dosis antes de las 24 horas y no hubo reacciones adversas atribuibles a la infusión.

Conclusiones. La colecta, preparación e infusión de sangre de cordón umbilical autóloga fresca para su uso en recién nacidos con EHI es factible y segura en nuestras condiciones.

Palabras clave: encefalopatía hipóxico-isquémica; tratamiento basado en trasplante de células y tejidos; sangre de cordón umbilical; estudios de factibilidad; seguridad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10366>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10366.eng>

Cómo citar: Solana C, Balanian N, Machado S, Binda V, Kuperman S, Gamba C, et al. Células autólogas de sangre de cordón umbilical y placenta para la encefalopatía hipóxico isquémica: estudio exploratorio de seguridad y factibilidad. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410366. Primero en Internet 26-SEP-2024.

¹ Servicio de Neonatología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Consultorio de Neurodesarrollo, Consultorios Externos de Pediatría, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Banco Público de Referencia Nacional de Sangre de Cordón Umbilical, Centro Regional de Hemoterapia, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Valeria Roca: vroca@garrahan.gov.ar

Registro de investigaciones: Código RENIS: IS004271

Financiamiento: Este trabajo fue parcialmente financiado por PrEHI Comunidad (antes Fundación Delfina Baratelli).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-3-2024

Aceptado: 10-7-2024



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 causa de daño neurológico agudo en el recién nacido. La incidencia es de 1 a 8 cada 1000 nacidos en países desarrollados y asciende hasta 25 cada 1000 nacidos en países en desarrollo.¹

La EHI puede desencadenarse por diversas causas antes y durante el trabajo de parto. Los eventos centinela más frecuentes durante el parto son bradicardia fetal, desprendimiento de placenta, prolapso del cordón umbilical, etc. Mientras que, el evento centinela preparto más importante es la edad gestacional: ≥ 41 semanas.²

Actualmente, la hipotermia terapéutica (HT) total o cefálica es un tratamiento eficaz y seguro.³⁻⁶ Esta intervención no conlleva un riesgo relevante para el bebé, siempre que se aplique en unidades de nivel terciario y siguiendo protocolos adecuados de enfriamiento y recalentamiento. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta especialmente en las formas graves de EHI y aproximadamente la mitad de los bebés sobrevivientes desarrollan deterioro neurológico en sus primeros años.^{7,8} Además, los recién nacidos con depresión al nacer no suelen beneficiarse de la transfusión placentaria postnatal, al realizarse una ligadura inmediata del cordón umbilical, debido a la necesidad de maniobras de reanimación. Por estos motivos, se siguen investigando distintos enfoques para nuevos tratamientos, entre ellos las terapias celulares.

En particular, la sangre de cordón umbilical (SCU) es una fuente importante de células madre y progenitoras con potencial terapéutico.⁹ El efecto de la administración de SCU se ha evaluado en numerosos estudios en modelos animales de EHI, con efectos beneficiosos.¹⁰⁻¹² Además, ya se han realizado ensayos clínicos de fase I que demuestran la seguridad y viabilidad de la administración intravenosa de SCU autóloga.^{13,14}

En este trabajo, se evaluó la factibilidad y seguridad de la infusión de células autólogas de la sangre de cordón junto con la hipotermia moderada, inmediatamente después del daño hipóxico al sistema nervioso central.

En particular, se evaluó la factibilidad a partir de 2 ventanas temporales, la primera, la inclusión de los bebés en HT dentro de las 6 horas posnatales y, la segunda, la posibilidad de obtener la colecta de sangre de cordón,

transportarla al Banco de Sangre de Cordón (BSCU) del Hospital Garrahan y nuevamente a la Maternidad Sardá luego del procesamiento, idealmente dentro de las 12 horas posnatales del bebé y hasta las 24 horas.

En cuanto a la seguridad, se evaluaron las reacciones adversas a la infusión intravenosa.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este protocolo fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, del Hospital de Pediatría Garrahan (Protocolo N.º 748) y por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) (Resolución N.º 273/13). Es un estudio clínico fase I de diseño abierto, con un tamaño muestral estándar ($n = 12$) para evaluar factibilidad y seguridad.

Los bebés, nacidos en la Maternidad Sardá, eran elegibles inicialmente si tenían 36 semanas o más de gestación con EHI moderada o grave y colecta de SCU. Luego, la edad se modificó a 35 semanas.² Los criterios clínicos de hipotermia incluyen: a) resultados de gases en SCU o de la primera hora posnatal con $\text{pH} \leq 7,0$ o déficit de base ≥ -16 , b) antecedentes de un evento perinatal agudo, c) Apgar a los 10 minutos de ≤ 5 , d) necesidad de ventilación con presión positiva iniciada al nacer y continuada durante ≥ 10 minutos.

La presencia de encefalopatía moderada o grave se definió por la presencia de convulsiones o la presencia de signos en 3 de las 6 categorías de la clasificación de Sarnat y Sarnat: nivel de conciencia, actividad espontánea, tono, postura, reflejos primitivos y función autónoma.

Se consideraron criterios de exclusión: a) presencia de anomalías cromosómicas conocidas, b) presencia de malformaciones congénitas importantes, c) limitación grave del crecimiento intrauterino (menor a 1800 g), d) recién nacidos moribundos, e) padres que no prestaron consentimiento.

Una vez diagnosticados, los pacientes ingresaron al protocolo de HT mediante un colchón servocontrolado (Amrraterm HTF[®]) donde se mantiene la temperatura central del niño en $33,5 \text{ }^\circ\text{C} (\pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C})$ durante 72 horas, para luego restituir la normotermia progresivamente.

Colecta de sangre de cordón y procesamiento

Al inicio del protocolo, se capacitó al personal interviniente de ambos hospitales. En

particular, al personal de partos, quienes eran los responsables de identificar los posibles casos de EHI y realizar las colectas de SCU. El personal del BSCU realizó la validación del procesamiento, fraccionamiento, transporte y almacenamiento del producto de terapia celular para este protocolo.¹⁵

La colecta de SCU fue realizada por personal capacitado. Inmediatamente después del nacimiento y antes del alumbramiento, se procedió a la asepsia del cordón con solución de limpieza. Se utilizó una bolsa de colecta de SCU aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para punzar la vena umbilical y coleccionar la sangre por gravedad. Durante la recolección, la sangre se mezcló con anticoagulante (CPD).

Una vez en el laboratorio del BSCU, se utilizó el equipo Sepax para el procesamiento automático para reducir el volumen de plasma y de glóbulos rojos de la unidad, en un sistema cerrado, minimizando el riesgo de contaminación. El producto final, un concentrado de células nucleadas enriquecido en células mononucleadas (o *buffy coat*), se fraccionó en hasta 4 dosis (5×10^7 células/kg) según el peso del bebé, se empaquetó en jeringas en doble bolsa estéril y se almacenó a 4-8 °C hasta su infusión.

Todos los procedimientos se realizaron siguiendo los procedimientos operativos estándares (POE) del BSCU; habilitado por INCUCAI y acreditado por la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB).

Para cada unidad, se determinó el número de células nucleadas totales (CNT), la viabilidad celular, el porcentaje de células CD34+ y la esterilidad (aerobios y anaerobios) de la preparación. Además, se tomaron muestras de la unidad y de sangre materna para el análisis de serología y biología molecular para hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1 y HIV-2), virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1 y HTLV-2), citomegalovirus (CMV), brucelosis, sífilis, toxoplasmosis y Chagas.

Infusión

Previo a cada infusión de SCU autóloga, se administró 1 mg/kg de hidrocortisona intravenosa. Los bebés recibieron un máximo de 4 dosis distribuidas de acuerdo a los siguientes esquemas:¹³ A) si la 1.^{ra} dosis se infunde antes de las 12 horas posnatales, la 2.^{da}, 3.^{ra} y 4.^{ta} dosis se infunden a las 24, 48 y 72 horas posnatales respectivamente. B) Si la primera dosis se infunde entre las 12 y 24 horas posnatales, la

2.^{da} y 3.^{ra} dosis se infunden a las 48 y 72 horas respectivamente.

En caso de obtener menos de 4 dosis, las dosis obtenidas se infundirán respetando el mismo esquema y tiempos.

Controles y seguimiento de los pacientes

Entre los controles estándares, se encuentran signos vitales, estado metabólico, y condiciones respiratorias, cardiovascular, renal, neurológica y hematológica. Además, se incluye el registro de reacciones adversas, si las hubiese, a la infusión de sangre.

En cuanto a los controles de seguimiento, se propusieron: resonancias magnéticas (RMN) entre los 7-28 días posnacimiento (preferentemente entre los 7 y 14) y entre los 4-6 meses; análisis visual y audiológico; test psicométrico a los 4-6 meses y 9-12 meses, y exámenes neurológicos.

Entre las pruebas realizadas, destacamos el Test de Aprendizaje y Desarrollo Infantil (TADI),¹⁶ test de pesquisa, realizado a los 3-6-9-15 meses, que permite evaluar el desarrollo y aprendizaje según 4 dimensiones: lenguaje, cognitiva, socioemocional y motriz. Los resultados se expresan como superior, normal, en riesgo y retraso. En segunda instancia, se realizó el test diagnóstico de Bayley III,¹⁷ entre los 12 y 18 meses de edad, que evalúa el desarrollo cognitivo, motor y lingüístico.

RESULTADOS

Entre 2014 y 2019, 12 bebés fueron incluidos en el protocolo (HT + SCU), 9 con diagnóstico de EHI moderada y 3 con EHI grave (*Tabla 1*). Los 3 bebés que presentaron la forma grave de la patología fallecieron en la unidad de cuidados intensivos. La edad gestacional promedio fue de 38-39 semanas; 8/12 partos fueron vaginales y 4/12, cesáreas. Entre los eventos centinelas, podemos destacar la edad gestacional (4/12) y la bradicardia fetal (3/12).

Características de las unidades

En todos los casos se obtuvo al menos 1 dosis de sangre de cordón. El volumen de sangre colectada promedio fue de 44,8 ml (con un mínimo de 24 ml), mientras que el recuento de CNT promedio fue de $50,16 \times 10^7$ cél. (con un mínimo de $14,38 \times 10^7$ cél.). En 11/12 casos, la viabilidad superó el 95 % (*Tabla 2*).

En cuanto a la esterilidad, los hemocultivos para microorganismos aerobios y anaerobios

TABLA 1. Resumen de casos incorporados al protocolo

HI	Año	EG	Peso (g)	Parto	Evento centinela	Encefalopatía	Egreso
02	2014	39	2990	Vaginal	BF	Moderada	Vivo
03	2015	35	2265	Cesárea	DPNI	Moderada	Vivo
04	2016	36	2765	Vaginal	BF	Moderada	Vivo
08	2016	40	3725	Vaginal	no	Moderada	Vivo
09	2016	41	3320	Cesárea	PP	Grave	Falleció
06	2017	40	3400	Fórceps	PP	Moderada	Vivo
11	2017	41	3625	Vaginal	BF	Moderada	Vivo
12	2018	37	3150	Vaginal	PC	Grave	Falleció
13	2018	41	3885	Vaginal	No	Moderada	Vivo
14	2018	40	3060	Cesárea	LAM	Grave	Falleció
16	2019	36	2380	Cesárea	DPNI	Moderada	Vivo
17	2019	41	4150	Vaginal	PP	Moderada	Vivo

HI: código interno de codificación de pacientes; EG: edad gestacional; BF: bradicardia fetal; DPNI: desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta; PP: parto prolongado; PC: prociencia de cordón; LAM: líquido amniótico meconial.

TABLA 2. Características de las unidades de sangre de cordón umbilical

	media ± DE n (%)
Vol. colectado (ml)	44,8 ± 10,47
CNT (× 10 ⁷)	50,16 ± 24,78
Viabilidad (%)	97,22 ± 1,97
CD34 + (%)	0,51 ± 0,29
N de dosis	
4	3 (25)
3	4 (33,3)
2	4 (33,3)
1	1 (8,3)
Tiempo a la 1.ª infusión (h:m)	8:16 ± 3:05
<12 h	10 (83)
<24 h	2 (17)

DE: desviación estándar; N: número; CNT: células nucleadas totales; h: hora; m: minutos.

posprocesamiento fueron negativos (12/12). El análisis de serología y biología molecular para infecciones transmisibles mostró resultados positivos para sífilis en 2 casos (HI-13 y HI-14, HI: código interno de codificación de pacientes). Ambas madres tuvieron resultados positivos durante el embarazo que indicaba infección reciente, por lo que recibieron tratamiento.

Factibilidad

La factibilidad depende de la participación de distintos actores en una ventana temporal acotada: 6 horas para iniciar HT y hasta 24 horas para la infusión de la primera dosis. En la *Tabla 2* se observa que, en 10/12 casos logramos completar el circuito en menos de 12 horas posnatales. En 2 casos, donde los nacimientos se produjeron a la noche (23:46 y 23:25) de un

sábado y un domingo respectivamente, logramos cumplir con la ventana temporal de 24 horas.

Seguridad y seguimiento

No se observaron reacciones adversas agudas atribuibles a la infusión de sangre autóloga.

En cuanto al seguimiento, de los 9 bebés que egresaron vivos, uno de ellos se mudó (HI-04) y 2 de ellos (HI-03 y HI-13), aún en seguimiento, presentaron poca adherencia a los controles. Se planteó como objetivo realizar al menos 2 RMN, una en el primer mes de vida y una entre los 4 y 6 meses de vida. Todos los bebés completaron este estudio durante el primer mes (uno de ellos al mes y 6 días), con resultado normal en 6 casos y patológico en los 3 restantes (*Tabla 3*). En cuanto a las lesiones observadas, podemos destacar hiperintensidad en los ganglios basales

TABLA 3. Seguimiento de los pacientes

EHI	RMN		Examen auditivo	Examen visual	Test psicométrico		Exámenes neurológicos	Otros estudios
	7-28 días	4-6 meses			4-6 meses	9-12 meses		
HI-02	Normal	-	Normal	Normal	Normal	Riesgo	Normal	EEG: Normal
HI-03*	Patológico	-	Patológico	Patológico	Riesgo	Riesgo	Patológico	EEG: Patológico (2015). Normal (2016)
HI-04**	Normal	-	-	-	-	-	-	-
HI-08	Patológico	-	Normal	Patológico	Riesgo	Riesgo	Normal	EEG: Patológico
HI-06	Normal ***	-	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	EEG: Normal
HI-11	Normal	-	Patológico	Patológico	Riesgo	Normal	Normal	EEG: Normal
HI-13*	Normal	-	Normal	Normal	-	-	Normal	EEG: Patológico
HI-16	Normal	-	Normal	Patológico	Riesgo	Riesgo	Normal	EEG: Patológico
HI-17	Patológico	-	Normal	Patológico	Normal	Normal	Normal	EEG: Patológico

HI: encefalopatía hipóxica-isquémica; * poca adherencia; ** se mudó; *** 1 mes y 6 días; EEG: electroencefalograma; RMN: resonancia magnética nuclear.

y ambos tálamos, lesión en la sustancia blanca periventricular y lesión en área posterior del hipocampo con restricción en la secuencia de difusión. En ningún caso se realizó la RMN prevista entre los 4 y 6 meses.

En los estudios auditivos se observaron resultados normales en 6/8 casos. Solo un paciente fue diagnosticado con hipoacusia neurosensorial moderada bilateral, mientras que otro mostró alteraciones en la configuración del trazado. En los exámenes visuales, 3 niños mostraron resultados normales y 5 niños evidenciaron alteraciones en los valores de latencia y amplitud para la onda P100.

En relación con la evaluación del desarrollo, en los estudios psicométricos entre los 4 y 6 meses, se observaron resultados normales en 3/7 casos, mientras que, entre los 9 y 12 meses, si bien también se observan resultados normales en 3/7, 2 bebés mantuvieron el nivel (HI-06 y HI-17), 1 mejoró (HI-11) y 1 empeoró (HI-02) (Tabla 3). Se consideró examen patológico a la aparición de trastornos motores o la mala progresión del crecimiento del perímetro cefálico.

En el caso del examen neurológico físico, se observaron resultados normales en 7/8 casos. Cuando se analizan los electroencefalogramas, 5/8 presentan resultados patológicos y solo uno de ellos revierte este resultado en un EEG posterior (Tabla 3). Cuatro niños fueron diagnosticados con epilepsia focal según los criterios de la ILAE 2017,¹⁸ 3 de ellos con resolución de crisis clínicas.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la colecta, preparación e infusión intravenosa de SCU autóloga fresca reducida en volumen y glóbulos rojos es factible, teniendo en cuenta ambas ventanas temporales, y segura en nuestras condiciones.

La hipotermia terapéutica es el mejor tratamiento disponible para bebés con EHI moderada o grave. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta; los bebés que sobreviven presentan alteraciones del desarrollo neurológico moderadas o graves y no ha habido mejoras en estos índices en los últimos años en países de ingresos bajos y medios.^{8,19}

Estos datos han motivado la investigación de distintas estrategias, en particular de terapias celulares. En este sentido, numerosos trabajos preclínicos han mostrado mejoras con el uso de SCU,¹² mientras que un metaanálisis mostró que las células mesenquimales (MSC) podrían mejorar la función neurológica.²⁰ A partir de estos resultados, se han desarrollado ensayos clínicos de fases I y II, tanto con SCU¹³⁻¹⁴ como con MSC.¹⁹

A pesar de los esfuerzos, aún no hay resultados provenientes de ensayos aleatorizados (fase III) que evalúen el efecto beneficioso o los daños de estas intervenciones, para la prevención de la morbilidad y la mortalidad después de la EHI en recién nacidos.⁹

Más allá de la discusión sobre el tipo celular, esta experiencia nos ha permitido corroborar puntos relevantes a la hora de diseñar y llevar

adelante ensayos clínicos.²¹ En primer lugar, estandarizar las variables de los ensayos clínicos permitirá mejorar la potencia de los resultados y, por ende, mejorar la interpretación de estos. Nuestro protocolo se basa en el protocolo publicado por Cotten y colaboradores¹³ en cuanto al número de dosis (hasta 4), tiempos de infusión (12, 24, 48 y 72 horas) y concentración definida de células nucleadas, pero difiere del publicado por Tsuji y colaboradores,¹⁴ que consta de 3 dosis, dentro de las primeras 72 horas, con concentraciones variables (células totales obtenidas divididas en 3 dosis). También observamos diferencias en los parámetros evaluados tanto durante la intervención como durante el seguimiento, lo cual hace que los resultados obtenidos no sean comparables.

En segundo lugar, la importancia de la evaluación del contexto para el desarrollo de estrategias de implementación y su constante revisión para cumplir los objetivos. Cotten¹³ destacó la relevancia de la comunicación efectiva en los equipos multidisciplinarios de trabajo, mientras que Tsuji¹⁴ destacó la evaluación del contexto, en particular, dónde y cómo se producen los partos de riesgo. En nuestro caso, podemos destacar tanto la comunicación entre los actores como la evaluación del contexto y los recursos, por ejemplo, en la disponibilidad de turnos para los estudios previstos.

Si bien se necesitan más estudios para explorar si la SCU o alguno de los tipos celulares tienen algún efecto beneficioso para los pacientes con EHI, la estandarización de los ensayos clínicos, la capacitación y comunicación efectiva entre los actores y mejoras en las estrategias de implementación nos permitirán seguir avanzando en la búsqueda de nuevas terapias.

CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos, podemos concluir que la colecta, preparación e infusión de sangre de cordón umbilical autóloga fresca para su uso en recién nacidos con EHI es factible y segura en nuestras condiciones.

La comunicación efectiva entre los distintos actores, la capacitación continua y la evaluación asertiva del contexto y los recursos disponibles son factores claves para definir las estrategias de implementación de los protocolos.

La estandarización de variables en los ensayos clínicos de terapias celulares permitirá mejorar la interpretación de los resultados, optimizando el uso de los recursos. ■

Agradecimientos

A PrEHI Comunidad (antes Fundación Delfina Baratelli) por impulsar este trabajo y su constante apoyo a lo largo de estos años. A la Dra. María de los Ángeles Procacci Ríos por su trabajo al inicio del protocolo. A los Servicios de Obstetricia, de Hemoterapia, Unidad de Terapia Intensiva de Neonatología y Neurología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, y a los integrantes del Banco Público de Sangre de Cordón Umbilical del Hospital de Pediatría Garrahan por su participación en el estudio.

REFERENCIAS

1. Papazian O. Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. *Medicina (B.Aires)*. 2018;78(Supl 2):36-41.
2. Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxica-isquémica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(Supl 3):s38-52.
3. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(2):F127-31.
4. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy-are we there yet? *BMC Pediatr*. 2007;7:30.
5. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(10):951-8.
6. Jacobs S, Hunt R, Tamow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003311.
7. Procianny RS, Corso AL, Schoenardie BO, de Oliveira G, Longo MG, Silveira RC. Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):955-61.
8. Kukka AJ, Waheddoost S, Brown N, Litorp H, Wrammert J, Kc A. Incidence and outcomes of intrapartum-related neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022;7(12):e010294.
9. Bruschetti M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013202.
10. Sato Y, Tsuji M. Diverse actions of cord blood cell therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Int*. 2021;63(5):497-503.
11. Serrenho I, Rosado M, Dinis A, Cardoso CM, Grãos M, Manadas B, Baltazar G. Stem Cell Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3142.
12. Nguyen T, Purcell E, Smith MJ, Penny TR, Paton M, Zhou L, et al. Umbilical Cord Blood-Derived Cell Therapy for Perinatal Brain Injury: A Systematic Review & Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4351.
13. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2014;164(5):973-9.e1.
14. Tsuji M, Sawada M, Watabe S, Sano H, Kanai M, Tanaka

-
- E, et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. *Sci Rep*. 2020;10(1):4603.
15. Kanashiro A, Gamba C, Kuperman S, Roca V. Validation of umbilical cord blood as a new cell therapy product for neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Medicina (B. Aires)*. 2017;76(Supl I):496.
 16. Pardo M, Gómez M, Edwards M. Test de aprendizaje y desarrollo infantil TADI. Santiago, Chile: Universidad de Chile. 2013. [Consulta: 11 de julio de 2024]. Disponible en: <https://tadi.cl/>
 17. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development®. 3rd ed. (Bayley®-III). [Database record]. Pearson, 2005.
 18. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
 19. Cotten CM, Fisher K, Malcolm W, Gustafson KE, Cheatham L, Marion A, et al. A Pilot Phase I Trial of Allogeneic Umbilical Cord Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Stem Cells Transl Med*. 2023;12(6):355-64.
 20. Archambault J, Moreira A, McDaniel D, Winter L, Sun L, Hornsby P. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189895.
 21. Ward MR, Abadeh A, Connelly KA. Concise review: rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart disease. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(7):543-50.