

Comentario sobre:

## **Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis**

Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally P, Royce R, Teiserskas J, et al.

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020;105:225-228.

La asfisia perinatal es una de las principales causas de muerte en el período neonatal precoz, ocupando el tercer lugar en Uruguay, luego de la prematuridad y las malformaciones congénitas. Su principal consecuencia es la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), cuya incidencia es de 0,77 a 1,5 cada 1.000 nacidos vivos en países desarrollados<sup>(1,2)</sup>, alcanzando cifras significativamente mayores en países con recursos limitados y contribuyendo a un 23% de las muertes neonatales a nivel mundial<sup>(3,4)</sup>. Actualmente la hipotermia terapéutica (HT) es el único tratamiento que ha demostrado eficacia clínica en recién nacidos de término con EHI moderada a severa. Ensayos clínicos controlados (ECC) han demostrado que el enfriamiento selectivo de la cabeza a 34 °C-35 °C o corporal total a 33,5 °C dentro de las primeras seis horas de vida y durante 72 horas reduce la mortalidad y la discapacidad neurológica a largo plazo en sobrevivientes<sup>(5-9)</sup>. Sin embargo, el rol de la HT en recién nacidos con EHI leve es motivo de debate. Debido a la creencia sobre la naturaleza “benigna” de la EHI leve, sumado a los potenciales efectos adversos de la hipotermia, este grupo de recién nacidos ha sido excluido de la mayoría de ECC<sup>(10)</sup>. Estudios recientes han demostrado que esta entidad se asocia a mayor riesgo de muerte, convulsiones, lesiones en la neuroimagen<sup>(11)</sup>, trastornos de conducta<sup>(12)</sup>, menor coeficiente intelectual y discapacidad neurológica<sup>(13-16)</sup>. Como resultado de una mayor experiencia clínica, se ha registrado en los últimos años una tendencia a un uso creciente en los casos de EHI leve<sup>(17-21)</sup>. Una encuesta realizada en 68 unidades neonatales del Reino Unido mostró que 75% de los centros incluidos implementaban la HT en EHI leve<sup>(22)</sup>. Parmentier y colaboradores compararon dos épocas de implementación de la HT en un hospital de Holanda (109 recién nacidos durante 2008-2012 vs 102 durante 2012-2017), registrando un aumento de la proporción de recién nacidos con Sarnat leve de 28,4% vs 7,3% ( $p < 0,001$ ), así como puntajes más bajos en la escala de

Thompson en la segunda época en comparación con la primera (mediana=9 vs 10, respectivamente,  $p = 0,018$ ). A pesar de esta tendencia a enfriar más recién nacidos con EHI leve, no se documentaron diferencias en los trazados del electroencefalograma de amplitud ampliada (EEGa) o en el neurodesarrollo a los dos años de vida<sup>(17)</sup>. En un estudio realizado por Montaldo y colaboradores en 47 recién nacidos con EHI leve se observó que aquellos que recibieron HT presentaron menor lesión de sustancia blanca en comparación con aquellos que no recibieron HT ( $p = 0,02$ ), sin embargo, los resultados del neurodesarrollo a los dos años no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos<sup>(23)</sup>. En una cohorte de recién nacidos con EHI leve que no recibieron HT, 16% presentaron discapacidad neurológica y 40% presentaron puntajes de Bayley III  $< 85$  a los 18-24 meses<sup>(11)</sup>. Asimismo, otros autores observaron que recién nacidos con EHI leve, que no reciben HT, presentan resultados cognitivos similares a aquellos con EHI moderada<sup>(13,14)</sup>. Hasta el momento no existen ECC específicos sobre EHI leve y los resultados de estudios que incluyen a estos recién nacidos son variables.

En este trabajo se presenta una revisión sistemática y metaanálisis que evalúa la eficacia de la HT en recién nacidos con EHI leve sobre los resultados neurológicos. A través de la búsqueda de palabras clave en las bases de datos de MEDLINE, Cochrane, Scopus e ISI (1995-2018) se encontraron e incluyeron todos los ECC aleatorizados y casi aleatorizados que comparaban la HT selectiva o total con los cuidados habituales en recién nacidos  $\geq 36$  semanas con EHI leve por asfisia perinatal. El resultado primario fue la combinación de muerte o discapacidad moderada o severa a los 18 meses de vida o posterior. Se identificaron 91 estudios, de los cuales solamente 14 ECC cumplían con los requisitos de inclusión. De estos, siete incluían recién nacidos con EHI leve y solamente cinco presentaban datos a largo plazo. Los criterios de inclusión en los estudios fueron similares. El grado de

EHI fue catalogado en base a los criterios de Sarnat y Sarnat modificados<sup>(24)</sup> en tres de los estudios, mientras que Thayyil y colaboradores utilizaron la escala neurológica de Thompson<sup>(25)</sup>, y Gluckman y colaboradores (Coolcap trial) utilizaron la presencia de trazado anormales del electroencefalograma de amplitud ampliada (aEEG) como criterio adicional al examen clínico neurológico<sup>(26)</sup>. Dos de los estudios realizaron hipotermia corporal total (temperatura alcanzada 33 °C - 34 °C), mientras que los tres restantes realizaron hipotermia selectiva de la cabeza (temperatura alcanzada 34,5 °C - 35 °C). Los recién nacidos del grupo control recibieron cuidados de rutina: termocuna radiante con servocontrol para mantener la normotermia, monitorización de signos vitales y vigilancia de disfunción orgánica. El resultado primario estaba disponible para el metaanálisis en 117 de 133 recién nacidos con EHI leve (56 enfriados vs 61 no enfriados). No se encontró ninguna diferencia significativa en el resultado combinado de muerte o discapacidad moderada o severa entre ambos grupos (11/56 [19,6%] de los recién nacidos enfriados y 12/61 [19,7%] de los que recibieron cuidados de rutina). No se observó heterogeneidad estadística en el metaanálisis ( $\chi^2=2,31$ ;  $p=0,68$ ). Los autores concluyen que la evidencia actual no es suficiente para recomendar de rutina la HT en este grupo, probablemente debido a un mecanismo de daño neuronal diferente en la EHI leve, donde no se observa la falla energética secundaria presente en la EHI moderada a severa y los patrones de injuria cerebral difieren.

Dentro de las limitaciones de este estudio, se destaca que los intervalos de confianza fueron amplios, por lo que no se puede excluir un beneficio o daño significativo. Los ECC incluidos fueron diseñados para incluir recién nacidos con EHI moderada a severa, por lo que la inclusión inadvertida de recién nacidos con EHI leve podría no ser adecuada y representativa de esta población. Por otro lado, la variabilidad de la definición de EHI leve en los estudios también podría explicar la ausencia de eficacia terapéutica de la hipotermia en esta población.

El avance en el conocimiento sobre la EHI leve y sus secuelas continúa siendo obstaculizado por la ausencia de una definición estandarizada que identifique de forma confiable a aquellos recién nacidos en riesgo y que podrían beneficiarse de estrategias de neuroprotección<sup>(27)</sup>. A pesar de los escasos efectos adversos reportados en los ensayos clínicos, se debe tener en cuenta que la HT resulta en la separación del binomio madre-hijo y retraso en la iniciación de la lactancia, pudiendo tener un impacto negativo en el apego<sup>(17)</sup>. Debido a que la evidencia actual no es concluyente, se requieren de ECC exhaustivos para evaluar la eficacia y seguridad de la hi-

potermia como tratamiento en recién nacidos con EHI leve (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04176471).

## Referencias bibliográficas

1. **García A, Martínez M, Díez J, Gayá F, Quero J.** Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipoxico-isquémica en la primera década del siglo XXI. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(4):319-26.
2. **Arnaez J, García A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, et al.** Incidencia de la encefalopatía hipoxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89(1):12-23.
3. **Zanelli S, Stanley D, Kaufman D.** What is the global prevalence of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE)? Disponible en: <https://www.medscape.com/answers/973501-106461/whatis-the-global-prevalence-of-hypoxic-ischemic-encephalopathy-hie>. [Consulta: 10 julio 2020].
4. **Kurinczuk J, White M, Badawi N.** Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86(6):329-38.
5. **Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz R, Tyson J, McDonald S, Donovan E, et al.** Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1574-84.
6. **Jacobs S, Morley C, Inder T, Stewart M, Smith K, McNamara P, et al.** Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165(8):692-700.
7. **Azzopardi D, Strohm B, Edwards A, Dyet L, Halliday H, Juszczak E, et al.** Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361(14):1349-58.
8. **S Gluckman P, Wyatt J, Azzopardi D, Ballard R, Edwards A, Ferriero D, et al.** elective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460):663-70.
9. **Simbruner G, Mittal R, Rohlmann F, Mucche R.** Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010; 126(4):e771-8.
10. **El-Dib M, Inder T, Chalak L, Massaro A, Thoresen M, Gunn A.** Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6?h after birth? *Pediatr Res* 2019; 85(4):442-8.
11. **Prempunpong C, Chalak L, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, et al.** Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol* 2018; 38(1):80-5.
12. **van Handel M, Swaab H, de Vries L, Jongmans M.** Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *J Pediatr Psychol* 2010; 35(3):286-95.
13. **Murray D, O'Connor C, Ryan C, Korotchikova I, Boylan G.** Early EEG Grade and Outcome at 5 Years After Mild Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2016; 138(4):e20160659.

14. **Finder M, Boylan G, Twomey D, Ahearne C, Murray D, Hallberg B.** Two-Year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr* 2020; 174(1):48-55.
15. **Conway J, Walsh B, Boylan G, Murray D.** Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome: a systematic review. *Early Hum Dev* 2018;120:80-7.
16. **Reiss J, Sinha M, Gold J, Bykowski J, Lawrence S.** Outcomes of infants with mild hypoxic ischemic encephalopathy who did not receive therapeutic hypothermia. *Biomed Hub* 2019; 4(3):1-9.
17. **Parmentier C, de Vries L, Toet M, van Haastert I, Koopman C, Weeke L, et al.** Increased use of therapeutic hypothermia in infants with milder neonatal encephalopathy due to presumed perinatal asphyxia. *Neonatology* 2020; 1-7.
18. **Saw C, Rakshashbhuvankar A, Rao S, Bulsara M, Patole S.** Current practice of therapeutic hypothermia for mild hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2019; 34(7):402-9.
19. **Kracer B, Hintz S, Van Meurs K, Lee H.** Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr* 2014; 165(2):267-73.
20. **Goswami I, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D, et al.** Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol* 2020; 40(2):275-83.
21. **Gagne M, Sheppard M, Ali N, Saint C, Wintermark P.** Newborns referred for therapeutic hypothermia: association between initial degree of encephalopathy and severity of brain injury (what about the newborns with mild encephalopathy on admission?). *Am J Perinatol* 2016; 33(2):195-202.
22. **Oliveira V, Singhvi D, Montaldo P, Lally P, Mendoza J, Manerkar S, et al.** Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(4):F388-90.
23. **Montaldo P, Lally P, Oliveira V, Swamy R, Mendoza J, Atreja G, et al.** Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(5):F515-20.
24. **Sarnat H, Sarnat M.** Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33(10):696-705.
25. **Mendler M, Mendler I, Hassan M, Mayer B, Bode H, Hummler H.** Predictive Value of Thompson-Score for long-term neurological and cognitive outcome in term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing controlled hypothermia treatment. *Neonatology* 2018; 114(4):341-7.
26. **Shalak L, Laptook A, Velaphi S, Perlman J.** Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111(2):351-7.
27. **Chalak L, Latremouille S, Mir I, Sánchez P, Sant'Anna G.** A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early Hum Dev* 2018; 120:88-94.

Dra. Tamara Herrera  
Asistente Neonatología. Servicio Recién Nacidos. CHPR.  
ORCID 0000-00002-3363-1218