



Artículo Valorado Críticamente

En recién nacidos a término afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipotermia terapéutica podría disminuir la mortalidad y las secuelas graves

Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco. Magíster en Epidemiología Clínica. CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública. Universidad de la Frontera (Chile). Correo electrónico: spuebla@ufro.cl

José Luis Aparicio Sánchez. Departamento de Neonatología. Complejo Hospitalario Materno-Insular. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Correo electrónico: japasan@gobiernodecanarias.org

Términos clave en inglés: meta-analysis; hypoxic ischemic encephalopathy; hypothermia, induced; newborn

Términos clave en español: metanálisis; hipoxia encefálica; hipotermia inducida; recién nacido

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2007

Fecha de aceptación: 27 de noviembre de 2007

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 106 doi: [vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.25.htm](https://doi.org/10.4230/evidpediatr.2007.vol3_numero_4/2007_vol3_numero4.25.htm)

Cómo citar este artículo

Puebla Molina SF Aparicio Sánchez JL. En recién nacidos a término afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipotermia terapéutica podría disminuir la mortalidad y las secuelas graves. Evid Pediatr. 2007; 3: 106.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.25.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

En recién nacidos a término afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipotermia terapéutica podría disminuir la mortalidad y las secuelas graves

Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco. Magíster en Epidemiología Clínica. CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública. Universidad de la Frontera (Chile).

Correo electrónico: spuebla@ufro.cl

José Luis Aparicio Sánchez. Departamento de Neonatología. Complejo Hospitalario Materno-Insular. Las Palmas de Gran Canaria. España. Correo electrónico: japasan@gobiernodecanarias.org

Referencia bibliográfica: Schulzke S.M, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet?. BMC Pediatrics. 2007;7:30

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia terapéutica en recién nacidos a término (RNT) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).

Fuentes de datos: registro de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de la Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, y MEDLINE, usando los descriptores "infant, newborn", "hypothermia", "hypothermia, induced", "asphyxia", "asphyxia neonatorum", "hypoxia-ischemia, brain", "hypoxic ischemic encephalopathy" y "hypoxic ischemic encephalopathy". Se verificó la existencia de publicaciones cruzadas y se realizó una búsqueda manual en las sociedades académicas de Pediatría, a partir del año 1980. No se aplicó ninguna restricción por idioma.

Selección de estudios: ECAs que compararan la hipotermia terapéutica, bien con enfriamiento de todo el cuerpo o bien con enfriamiento cefálico selectivo comparado con normotermia en RNT con EHI. Se identificaron 187 resúmenes de los cuales 5 cumplieron con los criterios de elegibilidad (3 con enfriamiento corporal total y 2 con enfriamiento cefálico selectivo), con un total de 552 niños. Se definió la asfisia como la presentación de al menos uno de los siguientes criterios: Apgar ≤ 5 a los 10 minutos, pH del cordón o pH arterial $\leq 7,1$ o un déficit de base ≥ 12 dentro de la primera hora de vida o necesidad de reanimación neonatal o uso de ventilación mecánica a los 10 minutos de vida. La EHI fue definida de acuerdo al examen físico estandarizado. Se excluyeron los RNT con enfermedades genéticas. Como variable principal de resultado se consideró la muerte o la discapacidad grave en el desarrollo neurológico más allá de los 18 meses de vida (parálisis cerebral, retraso mental, ceguera y/o sordera neurosensorial). Como resultado secundario se recogieron los efectos adversos del enfriamiento: bradicardia sinusal, arritmia, hipotensión arterial (presión arterial media < 40 mmHg), trombocitopenia, coagulopatía, anemia, hipoglucemia, alteración de la función renal (diuresis $< 0,5$ ml/kg/hora o creatinina sérica $> 0,09$ mmol/l), disfunción hepática (AST > 200 U/l, ALT > 100 U/l), sepsis, convulsiones e hipopotasemia.

Extracción de datos: los autores hicieron una búsqueda de la literatura, valorando los criterios de inclusión y la calidad de los ECAs, atendiendo al cegamiento de la asignación al azar, cegamiento de la intervención, integridad del seguimiento y cegamiento de la medición del resultado. Dos de los autores, de forma independiente,

extrajeron los datos. Las discrepancias fueron resueltas por consenso entre los autores. Se calcularon el riesgo relativo (RR) y la diferencia de riesgo (DR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para todos los análisis. Se determinó el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario para provocar daño (NND) con su IC 95%. Se efectuaron pruebas de heterogeneidad entre estudios para determinar si la combinación de los datos era adecuada mediante el test estadístico de I². El metanálisis fue realizado con el modelo de efectos fijos.

Resultados principales: la hipotermia valorada globalmente redujo el riesgo de mortalidad y de discapacidad neurológica pasados los 18 meses de edad y no influyó en el riesgo de desarrollar parálisis cerebral infantil, retraso del desarrollo psicomotor, ceguera ni hipoacusia (tabla 1). Los riesgos de presentar alguno de los efectos secundarios graves de la hipotermia son superiores al de recibir algún beneficio de la misma: taquicardia: RR: 7,42 (IC 95%: 2,52 - 21,87), NND: 13 (IC 95% 8 - 20); trombocitopenia: RR: 1,47 (IC 95% 1,07 - 2,03), NND: 8 (IC 95% 5-50).

Conclusión: en RNT con EHI, pareciera que la hipotermia terapéutica tiene un efecto benéfico sobre la muerte y la discapacidad neurológica entre los 18 y 22 meses de edad, pero todavía se requiere de más ECAs bien diseñados que permitan recomendar esta práctica clínica en este tipo de pacientes, que presenta pocos efectos benéficos con altos eventos adversos.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no declarado.

Comentario crítico:

Justificación: la EHI afecta aproximadamente a 3,8/1.000 RNT y se asocia a una importante morbimortalidad neonatal, así como a morbilidad neurológica a largo plazo¹. A pesar de los evidentes avances que la neonatología ha experimentado en las últimas décadas, a fecha de hoy los clínicos no disponemos de herramientas que nos permitan mejorar el pronóstico de los RNT con asfisia. La hipotermia inducida, tanto en su modalidad total como selectiva, se muestra como una técnica neuroprotectora esperanzadora, aunque debe ser minuciosamente evaluada ya que no está exenta de efectos secundarios, algunos de ellos graves.

Validez o rigor científico: a pesar de ser un metanálisis bien realizado, no permite obtener conclusiones claras por

la falta de ECAs de calidad metodológica aceptable, por lo que los tamaños del efecto siguen siendo pequeños. Por todo ello, los resultados de este estudio deben ser interpretados con precaución.

Interés o pertinencia clínica: los resultados del metanálisis valorado coinciden con el de otro publicado recientemente que encontró también una reducción de la morbilidad y de la mortalidad de los niños afectados de EHI que fueron tratados con hipotermia². No obstante, consideramos que se requieren de más ECAs de buena calidad metodológica que permita aumentar el número de pacientes incluidos en los metaanálisis.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la evidencia actual no es suficiente para establecer aún la seguridad y la eficacia de esta técnica, por lo que en la actualidad es

una intervención que no puede ser recomendada como de rutina en el tratamiento del RNT con hipoxia neonatal. Se requiere la realización de estudios que proporcionen información sobre los posibles beneficios de la hipotermia y sobre medidas coadyuvantes que ayuden a minimizar los efectos adversos de esta intervención.

Bibliografía:

- 1.- Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants with normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:507-13.
- 2.- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to Treat Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:951-8.

Tabla 1: resumen de resultados (hipotermia frente a normotermia)			
	Hipotermia valorada globalmente	Hipotermia selectiva	Hipotermia corporal total
Mortalidad o discapacidad ≥ 18 meses de edad	RR: 0,78 (IC 95%: 0,66-0,92) NNT: 8 (IC 95%: 5-20)		Resultados contradictorios
Mortalidad	RR: 0,75 (IC 95%: 0,59-0,96) NNT: 11 (IC 95%: 6-100)	RR: 0,84 (IC 95%: 0,59-1,19)	RR: 0,68 (IC 95%: 0,48-0,97) NNT: 8 (IC 95%: 5-100)
Discapacidad neurológica a ≥ 18 meses de edad	RR: 0,72 (IC 95%: 0,53-0,98) NNT: 9 (IC 95%: 5-100)	RR: 0,76 (IC95%: 0,50-1,15)	RR: 0,67 (IC 95%: 0,42-1,08)
Parálisis cerebral infantil (GMF 3-5) a edad ≥ 18 meses	RR: 0,69 (IC 95%: 0,46-1,03)	RR: 0,72 (IC95%: 0,41-1,26)	RR: 0,66 (IC9 5%: 0,36-1,18)
Retraso desarrollo psicomotor (Bayley < 70) a edad ≥ 18 meses	RR: 0,76 (IC 95%: 0,54-1,06)	RR: 0,86 (IC95%: 0,54-1,37)	RR: 0,65 (IC 95%: 0,40-1,08)
Ceguera a los ≥ 18 meses de edad	RR: 0,76 (IC 95%: 0,54-1,06)	RR: 0,76 (IC 95%: 0,54-1,06)	RR: 0,76 (IC 95%: 0,54-1,06)
Hipoacusia neurosensorial a los ≥ 18 meses de edad	RR: 0,97 (IC 95%: 0,36-2,59)	RR: 1,43 (IC 95%: 0,36-5,72)	RR: 0,62 (IC 95%: 0,14-2,68)
RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número necesario de sujetos que es necesario tratar para evitar un evento desfavorable			