

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### La hipotermia terapéutica reduce la mortalidad y las secuelas neurológicas en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido

Puebla Molina S<sup>1</sup>, Aparicio Sánchez JL<sup>2</sup>, Modesto i Alapont V<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Universidad de la Frontera (Chile).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Unidad Neonatal. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote (España).

<sup>3</sup>UCI pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia (España).

Correspondencia: Sergio Francisco Puebla Molina, [spuebla@ufro.cl](mailto:spuebla@ufro.cl)

**Palabras clave en inglés:** meta-analysis; hypoxic ischemic encephalopathy; hypothermia, induced; newborn.

**Palabras clave en español:** metanálisis; hipoxia encefálica; hipotermia inducida; recién nacido.

**Fecha de recepción:** 31 de mayo de 2010 • **Fecha de aceptación:** 10 de junio de 2010

**Fecha de publicación en Internet:** 21 de junio de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:33.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Puebla Molina S, Aparicio Sánchez JL, Modesto i Alapont V. La hipotermia terapéutica reduce la mortalidad y las secuelas neurológicas en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido. *Evid Pediatr.* 2010;6:33.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;2:33>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

# La hipotermia terapéutica reduce la mortalidad y las secuelas neurológicas en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido

Puebla Molina S<sup>1</sup>, Aparicio Sánchez JL<sup>2</sup>, Modesto i Alapont V<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Universidad de la Frontera (Chile).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Unidad Neonatal. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote (España).

<sup>3</sup>UCI pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia (España).

Correspondencia: Sergio Francisco Puebla Molina, spuebla@ufro.cl

**Referencia bibliográfica:** Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:c363.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** los recién nacidos afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia moderada presentan una reducción en su mortalidad y en las secuelas neurológicas a los 18 meses de edad. Debe continuarse el seguimiento de los niños incluidos en los estudios para comprobar si los beneficios detectados se mantienen a edades más tardías.

**Comentario de los revisores:** es muy probable que la hipotermia terapéutica constituya un tratamiento altamente eficiente de la encefalopatía hipóxico-isquémica desde la perspectiva sanitaria y social, por lo que se debería realizar con urgencia una evaluación económica seria.

**Palabras clave:** metanálisis; hipoxia encefálica; hipotermia inducida; recién nacido.

## The therapeutic hypothermia reduces the risk of death and neurological impairment in the hypoxic-ischaemic encephalopathy of the newborn

### Abstract

**Authors' conclusions:** therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy reduces the risk of death and neurological impairment at 18 months. Continued follow-up of the children enrolled in the studies included in the meta-analysis is essential to determine whether these benefits are maintained in later childhood.

**Reviewers' commentary:** moderate hypothermia could be an efficient treatment for perinatal hypoxic ischaemic and an urgent financial assessment should be made.

**Keywords:** meta-analysis; hypoxic ischemic encephalopathy; hypothermia, induced; newborn.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar si la hipotermia moderada aplicada a recién nacidos (RN) afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) mejora la supervivencia y reduce las secuelas neurológicas a los 18 meses de edad.

**Diseño:** metanálisis (MA).

**Fuentes de datos:** Cochrane Central Register of Controlled Trials, Oxford Database of Perinatal Trials, PubMed, revisiones publicadas previamente y abstracts hasta julio 2009, usando los

descriptores “infant, newborn”, “hypoxia-ischemia brain” e “hypothermia, induced”. También fueron analizados algunos estudios aún no publicados.

**Selección de estudios:** se realizó por consenso entre los autores. En el estudio de la morbilidad sólo se seleccionaron aquellos trabajos que garantizaban un seguimiento de al menos 18 meses. Para valorar la mortalidad de la EHI no se aplicó dicho criterio, pues no se consideró necesario. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue valorada utilizando el método recomendado por el grupo de revisiones neonatales de Cochrane, es decir, si se usó aleatoriza-

ción, si hubo ciego a la intervención terapéutica o al seguimiento.

**Extracción de datos:** MA realizado empleando el software de la Colaboración Cochrane, usando el método de Mantel-Haenszel y un modelo de efectos fijos. Se calcularon los riesgos relativos (RR), las diferencias de riesgos (DR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para valorar el posible efecto de la hipotermia dependiendo del grado de EHI se establecieron dos subgrupos, EHI moderada y grave, atendiendo a criterios clínicos y de electroencefalografía integrada por amplitud. Todos los test fueron de dos colas y no se realizaron ajustes para múltiples comparaciones. Se consideró significativo una  $p < 0,05$ . La heterogeneidad entre estudios se determinó mediante las pruebas  $\chi^2$  e  $I^2$ .

**Resultados principales:** de 10 ensayos clínicos aleatorizados recuperados, finalmente fueron incluidos en el metanálisis tres trabajos que aportaban 767 casos. Los demás fueron desechados por seguimiento insuficiente, porque todavía no habían concluido los estudios en el momento de realizarse el presente MA, por detectarse problemas metodológicos en la aleatorización y/o el enmascaramiento. La variable principal fue la mortalidad o incapacidad (definida claramente en los tres estudios seleccionados) a los 18 meses de seguimiento. El MA de los tres estudios es muy favorable a la hipotermia moderada (tabla 1), con número necesario de pacientes a tratar (NNT) pequeño, pero con una variabilidad amplia al revisar los inter-

valos de confianza. Se objetivó que la reducción del riesgo combinado de mortalidad y de secuelas neurológicas es de mayor grado en el subgrupo de EHI moderada (RR: 0,73; IC 95%: 0,58 a 0,92) que en el de EHI grave (RR: 0,87; IC 95%: 0,75 a 1,01), si bien la diferencia no alcanzó significación estadística probablemente por un problema de tamaño muestral.

**Conclusión:** la hipotermia moderada terapéutica de recién nacidos afectados de EHI reduce el riesgo de mortalidad y las secuelas neurológicas presentes a los 18 meses de vida. Debe continuarse el seguimiento de estos niños para comprobar si este beneficio se mantiene a más largo plazo.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** Health Research Council of New Zealand, Imperial College London y Universidad de Oxford.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la EHI sigue siendo en la actualidad un problema para la sociedad en todo el mundo, tanto por su frecuencia (aproximadamente un 3,5% de recién nacidos a término), como por las graves secuelas que puede dejar (retraso mental, estados de dependencia, etc.), así como por el consumo de recursos que todo ello puede suponer. Hasta el momento no se dispone de tratamientos efectivos. Aunque

**TABLA 1.** Efecto de la hipotermia moderada, respecto del tratamiento convencional, sobre la mortalidad y las secuelas neurológicas a los 18 meses de edad

	RR (IC 95%)	DR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
Muerte o secuelas graves	0,81 [0,71 a 0,93]	-0,11 [-0,18 a -0,04]	9 [5 a 25]	0,002
Vivos sin secuelas	1,53 [1,22 a 1,93]	0,12 [0,06 a 0,18]	8 [5 a 17]	<0,001
Mortalidad	0,78 [0,66 a 0,93]	-0,07 [-0,12 a -0,02]	14 [8 a 47]	0,005
Secuelas graves	0,71 [0,56 a 0,91]	-0,11 [-0,2 a -0,03]	9 [5 a 30]	0,006
Parálisis cerebral infantil	0,69 [0,54 a 0,89]	-0,12 [-0,20 a -0,04]	8 [5 a 24]	0,004
Retraso motor severo	0,73 [0,56 a 0,95]	0,10 [-0,18 a -0,02]	10 [6 a 71]	0,02
Retraso psicomotor grave	0,71 [0,54 a 0,92]	-0,11 [-0,19 a -0,03]	9 [5 a 39]	0,01
Amaurosis	0,57 [0,33 a 0,96]	-0,06 [-0,11 a 0,00]	17 [9 a 232]	0,03
Cofosis	0,76 [0,36 a 1,62]	-0,01 [-0,05 a 0,03]	NA	0,47

RR: Riesgo relativo; DR: diferencia absoluta de riesgo; NNT: número necesario a tratar; p: significación estadística.

los estudios de laboratorio indican que la hipotermia moderada prolongada es capaz de reducir la lesión neurológica, los ensayos clínicos realizados sobre el tema no aportan aún conclusiones claras. Un MA que resuma la mejor evidencia científica disponible nos parece enormemente pertinente.

**Validez o rigor científico:** el MA revisado presenta algunas deficiencias que debemos resaltar. La búsqueda bibliográfica parece exhaustiva, incluyendo estudios aún no publicados, aunque no se especifica si se ha evitado el sesgo idiomático (por ejemplo replicando la búsqueda en EMBASE) y si se ha buscado literatura gris o se han explorado las referencias cruzadas. No se aporta un diagrama de flujo que resuma el proceso de selección de los trabajos. La principal deficiencia más seria es que no se ha estudiado el sesgo de publicación (*funnel plot* u otros métodos). Sí que se ha sido cuidadoso en la selección para el MA de sólo aquellas publicaciones de alta calidad, en base a unos criterios objetivamente especificados. En conjunto el trabajo parece de calidad aceptable, ya que estimamos poco probable que las deficiencias metodológicas detectadas sean capaces de sesgar gravemente sus conclusiones.

**Importancia clínica:** este MA demuestra que, al combinar la variable muerte o secuela neurológica a los 18 meses de edad en el grupo asignado a hipotermia moderada, existe mejoría estadísticamente significativa; resultados que al analizarlos por separado también son estadísticamente significativos. Esto sólo se demostró para la EHI moderada. Para la EHI grave estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente lo serán al alcanzar un mayor tamaño muestral. Los resultados obtenidos en este MA son acordes con los obtenidos en otros realizados previamente<sup>2,3</sup>, uno de los cuales ya ha sido revisado previamente en esta revista<sup>4</sup>. Ello dota a sus conclusiones de enorme relevancia clínica: la hipotermia es una medida eficaz y efectiva sobre unas variables de resultado en salud de la mayor importancia. Es muy probable que se trate de un tratamiento altamente eficiente desde la

perspectiva sanitaria y social, por lo que se debería realizar con urgencia una evaluación económica seria.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** en el momento actual la hipotermia terapéutica es una técnica experimental disponible en muy pocas unidades neonatales. Dada la magnitud del problema de salud que representa la EHI, si en las evaluaciones económicas la hipotermia resultara coste-efectiva, debería implementarse en unidades que se especialicen en esta línea de tratamiento y que sean a su vez centros de derivación. No es tan fácilmente extrapolable estos resultados a unidades de países en vías de desarrollo que tienen un perfil epidemiológico distinto a las unidades que participaron en los ensayos clínicos participantes en el MA, especialmente en países en que la sepsis sigue siendo la principal causa de muerte y principal causante de la prematuridad.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## 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.
3. Schulzke SM, 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.
4. 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.