



## REVISIÓN

# Una década después de la implantación en España de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal

A. Garcia-Alix<sup>a,h,i,j,\*</sup>, J. Arnaez<sup>b,i,j</sup>, N. Herranz-Rubia<sup>a,c,h</sup>, A. Alarcón<sup>a,c,j</sup>, G. Arca<sup>d,i,j</sup>, E. Valverde<sup>e,i,j</sup>, D. Blanco<sup>f,j</sup>, S. Lubian<sup>g,i,j</sup> y Grupo Cerebro Neonatal<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Neonatología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

<sup>c</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Neonatología, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>h</sup> Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>i</sup> Fundación NeNe, España

<sup>j</sup> Grupo Cerebro Neonatal

Recibido el 11 de febrero de 2020; aceptado el 31 de mayo de 2020

Accesible en línea el 26 de septiembre de 2020

## PALABRAS CLAVE

Asfisia perinatal;  
Encefalopatía hipóxico-isquémica;  
Encefalopatía neonatal;  
Hipotermia terapéutica;  
Neuroprotección;  
Neonato;  
Cuidado neurocrítico

## Resumen

**Introducción:** Se cumple ahora más de una década del inicio de la hipotermia terapéutica (HT) en España, la única intervención neuroprotectora que ha venido a ser práctica estándar en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHI). El objetivo de este artículo es ofrecer un panorama actual y presentar las controversias surgidas alrededor de la aplicación de esta terapia.

**Desarrollo:** En esta década se ha implantado con éxito la HT en la gran mayoría de los hospitales terciarios de España y más del 85% de los recién nacidos con EHI moderada-grave reciben esta terapia. Entre los aspectos que pueden mejorar la eficacia de la HT están su inicio precoz dentro de las primeras 6 h de vida y el control de factores comórbidos asociados a la asfisia perinatal. En los pacientes con EHI moderada el inicio después de las 6 h parece mantener cierta eficacia neuroprotectora. Una duración de la HT mayor de 72 horas o un enfriamiento más profundo no ofrecen mayor eficacia neuroprotectora y aumentan el riesgo de efectos adversos. Aspectos no bien aclarados aún son la sedación durante la HT y la aplicación de esta intervención a los neonatos con EHI leve y en otros escenarios. La información pronóstica y su marco temporal es uno de los aspectos más desafiantes.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alfredoalix@gmail.com](mailto:alfredoalix@gmail.com) (A. Garcia-Alix).

◇ El resto de componentes del grupo se relacionan en el anexo 1.

**Conclusiones:** La HT es universal en países con recursos económicos, aunque existen puntos de controversia no resueltos. Si bien es un tratamiento generalizado en nuestro país, falta disponer de dispositivos para el traslado de estos pacientes y su centralización.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Perinatal asphyxia;  
Hypoxic-ischaemic  
encephalopathy;  
Neonatal  
encephalopathy;  
Therapeutic  
hypothermia;  
Neuroprotection;  
Neonate;  
Neurocritical care

## Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain

### Abstract

**Introduction:** More than a decade has passed since therapeutic hypothermia (TH) was introduced in Spain; this is the only neuroprotective intervention that has become standard practice in the treatment of perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE). This article aims to provide a current picture of the technique and to address the controversies surrounding its use.

**Development:** In the last 10 years, TH has been successfully implemented in the vast majority of tertiary hospitals in Spain, and more than 85% of newborns with moderate or severe HIE currently receive the treatment. The factors that can improve the efficacy of TH include early treatment onset (first 6 hours of life) and the control of comorbid factors associated with perinatal asphyxia. In patients with moderate HIE, treatment onset after 6 hours seems to have some neuroprotective efficacy. TH duration longer than 72 hours or deeper hypothermia do not offer greater neuroprotective efficacy, but instead increase the risk of adverse effects. Unclarified aspects are the sedation of patients during TH, the application of the treatment in infants with mild HIE, and its application in other scenarios. Prognostic information and time frame are one of the most challenging aspects.

**Conclusions:** TH is universal in countries with sufficient economic resources, although certain unresolved controversies remain. While the treatment is widespread in Spain, there is a need for cooling devices for the transfer of these patients and their centralisation.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) afecta aproximadamente a uno de cada 1.000 recién nacidos (RN) a término en nuestro entorno<sup>1</sup>, siendo la principal causa en el mundo de muerte, morbilidad neurológica grave y de convulsiones en el RN a término, y responsable de aproximadamente un 20% de los casos de parálisis cerebral en la niñez<sup>2</sup>.

La EHI es tras la prematuridad, el problema neonatal más relevante a tenor de los DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) estimados para esta entidad<sup>3</sup>. Este impacto en la salud infantil junto con sus implicaciones sociales, incluyendo costes económicos y legales, hacen que esta entidad constituya un importante problema sociosanitario<sup>4</sup>.

Durante el último lustro del siglo XX, estudios preclínicos mostraron que la hipotermia cerebral iniciada alrededor de las 6 h tras la agresión hipóxico-isquémica perinatal reducía sustancialmente el daño y mejoraba la recuperación<sup>5</sup>. Durante la primera década del siglo XXI se realizaron varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en RN con EHI moderada-grave. Estos ensayos mostraron que la hipotermia terapéutica (HT), entendida como la reducción de la temperatura corporal en 3-4 °C, iniciada antes de las 6 h de vida y mantenida durante 72 h, reducía la mortalidad y la discapacidad en los RN con EHI moderada o grave que sobrevivían<sup>6,7</sup>.

La eficacia y la seguridad de la neuroprotección mediante la HT fue ratificada en diversos metaanálisis y desde entonces es una intervención coste-efectiva en los países con altos ingresos, en la que es necesario tratar entre 6 y 9 neonatos para evitar un caso de muerte o discapacidad mayor<sup>8,9</sup>.

El objetivo de este artículo es ofrecer un panorama actual de este tratamiento y presentar las controversias alrededor de la aplicación actual de la HT en el paciente con EHI perinatal.

## Desarrollo

### Realidad de esta terapia en nuestro entorno

En España, se inició la HT en el año 2008, y en el 2011 la Sociedad Española de Neonatología publicó una guía de estándares para su aplicación clínica<sup>10</sup>. En el año 2014 un grupo de expertos elaboró una guía de práctica clínica para el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, basada en la evidencia sobre el manejo integral del neonato con EHI<sup>11</sup>. La implementación de la HT en nuestro país avanzó rápidamente y de los 90 hospitales de nivel III estatales, 57 (60%) ofrecían HT en el año 2015, y más del 85% del

total de los RN con EHI moderada o grave recibían este tratamiento, si bien la centralización y optimización de recursos es una tarea pendiente<sup>12</sup>.

### Mejorando la eficacia de la hipotermia terapéutica

Aun, cuando la HT para la EHI es la principal historia de éxito acaecida en neurología neonatal y confirmó el concepto y la factibilidad de la neuroprotección, esta estrategia solo reduce el riesgo absoluto de evolucionar a muerte o discapacidad grave en aproximadamente un 15% respecto a aquellos que no reciben el tratamiento: del 61 al 46%<sup>9,13</sup>.

Varios aspectos han de ser considerados cuando se persigue mejorar la eficacia neuroprotectora de la HT: el control de factores comórbidos, el momento de inicio, la duración y la profundidad de la hipotermia, el recalentamiento, la sedoanalgesia y la aplicación concomitante de otras terapias.

#### Control de factores comórbidos

La efectividad de la HT en la práctica clínica habitual parece ser mejor que la apreciada en los primeros ECA<sup>14</sup>. Entre los factores que pueden contribuir a esta brecha destacan aquellos que acontecen en las primeras horas de vida, como son: una adecuada reanimación en paritorio, el comienzo precoz de la HT mediante enfriamiento pasivo tras la estabilización del RN y un control exhaustivo de los factores comórbidos potencialmente agravantes de la agresión hipóxico-isquémica, antes y durante la HT, entre ellos la hipertermia, la hipoglucemia, la hipo-hipercarbia, la hipo-hiperoxia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia en las primeras horas. A las acciones encaminadas al control de estos factores lo denominamos «cadena de neuroprotección cerebral» y puede ser un pilar fundamental para optimizar la neuroprotección en las primeras horas de vida<sup>15</sup>.

#### Reconocimiento de la gravedad de la encefalopatía

El examen clínico del estado neurológico permite un rápido triaje de bebés para identificar la EHI. La categorización de la gravedad, dentro de las primeras 6 h de vida, es un aspecto clave de esta cadena de neuroprotección y se realiza utilizando escalas clínicas de graduación<sup>15</sup>. La mayoría de las escalas son nominales y establecen 3 categorías de gravedad: leve, moderada o grave<sup>16-19</sup>. Una dificultad para precisar la categorización de los pacientes radica en que la mayoría de las escalas no tienen una definición operativa para los diferentes ítems que las constituyen. Sin embargo, conseguir calidad y precisión en la categorización de la gravedad de la EHI en los RN es clave para indicar la HT y para desprender conclusiones adecuadas tanto en los estudios clínicos observacionales como en los ECA.

#### El momento de inicio

En estudios preclínicos, la HT ofrece la mayor neuroprotección cuando se inicia inmediatamente después de la hipoxia-isquemia, siempre durante el periodo ventana de las primeras 6 h de vida<sup>20</sup>. Pero es posible que la duración de este periodo de ventana terapéutica sea menor a mayor gravedad de la agresión hipóxico-isquémica<sup>21</sup>.

Datos clínicos en RN muestran que el momento en el que se inicia la HT se correlaciona con los desenlaces, siendo

preferible iniciarla en las 3 primeras horas de vida<sup>22,23</sup>. Estos resultados sugieren que una forma eficaz de mejorar los resultados de la HT es establecer el diagnóstico y gravedad de la EHI de forma temprana e iniciar precozmente el tratamiento.

Por tanto, la EHI es una urgencia tiempo-dependiente tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Por ello, muchos casos requieren iniciar la HT en el hospital de origen previo a su derivación a un hospital de referencia, lo que conlleva garantizar un adecuado traslado sin oscilaciones de la temperatura<sup>24</sup>. Diez años después del inicio de programas de HT para el RN con EHI en nuestro entorno, el enfriamiento durante el transporte sigue siendo exclusivamente pasivo al no disponer de equipos servocontrolados para este fin<sup>24,25</sup>. Pero lo más preocupante, es que no disponemos de guías de estándares para el adecuado manejo de los pacientes durante el transporte y con frecuencia, no hay equipos asistenciales adecuadamente entrenados<sup>15</sup>.

#### Duración y profundidad de la hipotermia

La duración de 72 h y la profundidad del enfriamiento establecida en el rango 33 a 34 °C como estrategia terapéutica respondía solo a estimaciones procedentes de estudios preclínicos<sup>26</sup>. No obstante, la estrategia resultó correcta por cuanto enfriamientos más largos y profundos en estudios experimentales o clínicos no obtuvieron mejores desenlaces y sí una mayor morbilidad sistémica<sup>27-29</sup>. En modelos preclínicos un enfriamiento más corto, durante 48 h, se ha asociado con el deterioro progresivo durante la fase de recalentamiento y los hallazgos histológicos sugirieron reactivación del proceso inflamatorio asociado a la agresión y al recalentamiento<sup>30</sup>.

#### Recalentamiento

El recalentamiento es una etapa crítica y debe realizarse lentamente (entre 0,2 y 0,5 °C/h)<sup>10</sup>. Esta estrategia se utilizó en los ECA iniciales ante el temor de que el recalentamiento rápido pudiera conducir a inestabilidad cardiovascular y desacoplamiento entre el aporte y el consumo de oxígeno cerebral. En animales y humanos adultos, un recalentamiento rápido empeora el pronóstico, mientras que el recalentamiento lento preserva los beneficios del enfriamiento<sup>31,32</sup>.

La fase de recalentamiento ocasionalmente desencadena convulsiones que pueden ser subclínicas, de ahí la necesidad de monitorización continua de la actividad eléctrica cerebral durante esta etapa. Cuando ello ocurre, es preciso enlentecer o detener transitoriamente el recalentamiento. La HT potencialmente atenúa la liberación proinflamatoria del complemento y de moléculas de adhesión celular, así como el estrés oxidativo y la liberación de aminoácidos excitotóxicos, procesos que pueden reactivarse durante el recalentamiento. Además, el aumento de temperatura incrementa el metabolismo energético cerebral y el consumo de oxígeno y glucosa.

Aunque la información es escasa, todo parece indicar que no puede infraestimarse esta etapa en el marco global de neuroprotección, y se ha sugerido que un recalentamiento más lento tras la HT puede asociarse con una mejor neuroprotección<sup>32</sup>.

## La sedoanalgesia de los recién nacidos durante la hipotermia terapéutica

Aun cuando no está claro si la sedoanalgesia, dirigida a mitigar la respuesta al dolor o el estrés durante la HT, mejora la eficacia terapéutica, esta práctica se fundamenta en la observación de que el estrés y/o el dolor parecen contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la HT en modelos preclínicos<sup>33</sup>.

En un estudio retrospectivo de neonatos con EHI, los RN tratados con opioides presentaron menos daño cerebral en RM, y mejor desenlace neurológico a largo plazo<sup>34</sup>. En un ECA europeo de carácter multicéntrico para comprobar la eficacia de la HT, se apreció una mayor eficacia terapéutica de la hipotermia frente a los resultados observados en los ensayos clínicos previos (NNT de 4 frente a 6-9) y esta observación se atribuyó a que en dicho estudio todos los neonatos tratados con HT habían sido sedados<sup>35</sup>.

Aspectos no resueltos son la idoneidad y la dosis del fármaco a utilizar, así como las herramientas clínicas (escalas) o neurofisiológicas para valorar el malestar. La dexmedetomidina podría ser una alternativa atractiva frente a los opiáceos, particularmente porque compromete menos la función respiratoria, altera menos la motilidad intestinal y tiene potenciales efectos neuroprotectores, si bien podría influir en la inestabilidad cardiovascular<sup>36,37</sup>.

A la espera de disponer de más información recomendamos la sedación sistemática del neonato en HT, cuanto menos por el imperativo ético de reducir el malestar y/o estrés inherente a la hipotermia.

## Inicio de la hipotermia terapéutica después de las 6 h de vida

Entre los criterios de exclusión en los ECA realizados para establecer la eficacia y seguridad de la HT, se encontraba que el RN tuviese una edad superior a las 6 h de vida en el momento de iniciar la HT por cuanto, teóricamente, estaban fuera de la ventana terapéutica<sup>7</sup>. El límite de 6 h para el inicio de la HT procede principalmente de la investigación experimental, siendo el inicio del fracaso energético secundario (entre 5,5 y 8 h tras la agresión) la piedra angular que señala el final de la ventana terapéutica<sup>20</sup>. Tanto en modelos animales como en el ser humano, el grado de neuroprotección ofrecido por la HT parece disminuir a medida que aumenta el tiempo tras el evento hipóxico-isquémico<sup>20,23</sup>.

El retraso en el inicio del tratamiento puede resultar de diversas circunstancias, como son: la dificultad de reconocer la gravedad de la EHI en las primeras horas, el transporte del paciente a un centro terciario, la no disponibilidad de equipos de enfriamiento o bien por la grave inestabilidad del paciente en las primeras horas<sup>1</sup>. Sin embargo, un reciente y bien diseñado estudio mostró que el inicio de la HT entre 6 y 12 h en los RN con EHI moderada tenía efecto neuroprotector, pero no así en aquellos con EHI grave<sup>38</sup>. Así mismo, otro estudio señaló que la HT iniciada entre las 6 y las 24 h de vida, podría tener algún efecto terapéutico<sup>39</sup>. Aun cuando los beneficios son inferiores al inicio antes de las 6 h, estos datos apoyarían ofrecer la HT después de las 6 h de vida en aquellos neonatos con EHI moderada.

## La controversia de la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica leve

En los ECA sobre la eficacia de la HT en la EHI no se incluyeron los neonatos categorizados como EHI leve debido a que la información que se desprendía de la literatura pre-HT señalaba que estos pacientes no tenían problemas relevantes neuroevolutivos<sup>16,40–42</sup>. En la era de la HT, 2 de los ECA que incluyeron incidentalmente un pequeño número de neonatos con EHI leve no observaron diferencias neuroevolutivas con la cohorte control<sup>43,44</sup>.

Sin embargo, 3 estudios de naturaleza prospectiva recientes han señalado que los neonatos con EHI leve tienen un riesgo no despreciable de alteraciones en el neurodesarrollo<sup>45–47</sup>. Una revisión sistemática refirió que un 25% de los neonatos con EHI leve tenían un desenlace desfavorable, definido como muerte o discapacidad mayor (parálisis cerebral, ceguera o sordera neurosensorial), retraso del desarrollo o trastorno cognitivo<sup>48</sup>. No obstante, la definición operativa de EHI leve no fue uniforme.

Sin embargo, un reciente estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 63 neonatos con una clara y uniforme definición operativa de EHI leve, encontró que 7 de 43 pacientes presentaba discapacidad a los 18-22 meses de edad<sup>46</sup>. Excepto uno de los 7, ninguno presentó parálisis cerebral y la alteración más constante fue una puntuación cognitiva menor de 85 (escala Bayley III). Estos datos son concordantes con los resultados de 2 estudios que apreciaron puntuaciones más bajas en la escala cognitiva (6 puntos por término medio) en los niños con EHI leve frente a los pacientes con asfixia perinatal pero sin EHI, tanto a los 2 años de edad<sup>45</sup>, como a los 5 años de edad<sup>47</sup>. En el presente desconocemos si es factible identificar clínicamente o mediante biomarcadores el subgrupo de neonatos con EHI leve que presentarán ulteriormente alteración del neurodesarrollo, particularmente puntuaciones cognitivas por debajo de 85. Esta es una cuestión importante que resolver en los próximos años.

En resumen, en el momento actual no está claro el balance coste-beneficio de indicar HT en el grupo de neonatos con EHI leve. La aplicación de HT no está exenta de dificultades y de complicaciones, ya que su aplicación precisa de traslado del paciente a un centro terciario, administración de sedantes y con ello, soporte respiratorio, distorsión de la dinámica familiar y claro incremento de los costes sanitarios<sup>49</sup>. Como se ha mencionado, los esquemas de graduación categórica de la EHI no reflejan con precisión el espectro continuo de gravedad clínica de la EHI y en algunos niños la diferenciación entre EHI leve y moderada puede ser difícil. Aunque en este momento no debe indicarse la HT en los RN con una clara EHI leve, sí debería considerarse la HT en aquellos RN en los que no se consigue establecer cuál es la gravedad de la EHI por estar entre ambas categorías de gravedad (leve y moderada).

## Extensión de la hipotermia terapéutica a otros escenarios

Los ECA iniciales aplicaron criterios estrictos de entrada de los pacientes con el fin de obtener una evidencia robusta

y evitar factores de confusión. Sin embargo, en la práctica clínica, hasta un 22% de los neonatos enfriados no cumplen estos criterios<sup>50</sup>. Así, la HT ha sido aplicada a neonatos con EHI asociada a otras condiciones como: a) cardiopatía congénita, b) necesidad de cirugía, c) sangrado intra-extracraneal, d) infarto isquémico arterial, e) encefalopatía tras colapso posnatal y f) pretérminos tardíos (32-36 semanas de edad gestacional)<sup>50-52</sup>. En las condiciones señaladas, la HT es utilizada como medicina compasiva y ha de considerarse de forma cuidadosa e individualizada tras excluir enfermedades que pueden ser agravadas por la HT, y siempre después de discutir con las familias las limitaciones de la evidencia disponible<sup>52</sup>.

Sin embargo, no todas estas indicaciones potenciales de HT, tienen el mismo grado de aceptación. Mientras que la HT en la encefalopatía siguiendo a un colapso posnatal súbito tiene mayor aceptación<sup>51,53</sup>, la aplicación de la HT en niños con EHI y una hemorragia extracraneal (hematoma subgaleal) o intracraneal es más controvertida, por cuanto los escasos datos disponibles sugieren que este es un grupo con un alto riesgo de complicaciones y la HT podría agravar el sangrado, siendo prudente individualizar la indicación hasta que la hemorragia y la coagulación estén controladas, y entonces aplicar un enfriamiento leve (35 °C de temperatura rectal en lugar de los 33 °C habituales)<sup>54</sup>.

Por otro lado, la indicación de HT en los prematuros menores de 36 semanas es controvertida por cuanto la hipotermia puede conllevar efectos adversos más prominentes que en los nacidos a término, entre estos: alteración de la coagulación, supresión inmune, desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina y alteración de la farmacocinética de fármacos con metabolismo hepático. Estos efectos hacen temer una mayor propensión en estos pacientes a desarrollar hemorragia intracraneal, infecciones nosocomiales y una peor oxigenación.

Aun cuando hay datos preclínicos en modelos pretérminos que señalan un efecto neuroprotector de la HT<sup>55</sup>, los 2 estudios observacionales que han examinado el perfil de seguridad de la HT, no han mostrado resultados alentadores<sup>56,57</sup>. Un estudio que incluyó 31 pretérminos de 33-35 semanas de gestación y 32 nacidos a término, mostró que los pretérminos enfriados presentaron más complicaciones asociadas al enfriamiento (hiperglucemia, leucopenia y una tendencia a presentar con más frecuencia coagulopatía). Además, también se apreció en ellos una tendencia a presentar lesiones cerebrales más frecuentes y graves, particularmente alteración de la sustancia blanca y lesión del cerebelo. Por último, en este estudio comparativo, mientras que el 13% de los prematuros falleció, ello no ocurrió en ninguno de los RN a término<sup>57</sup>. El segundo estudio, incluyó 30 prematuros de 33 a 35 semanas de gestación y, aunque no hubo comparación con una cohorte de términos, los resultados en pretérminos en cuanto a prevalencia de complicaciones asociada a la hipotermia (77%) fue similar al primer estudio y un 75% presentó alteraciones en el estudio de neuroimagen, siendo moderadas o graves en el 35% de los pacientes estudiados. Un 50% de los pacientes fallecieron o presentaron discapacidad neurológica<sup>56</sup>.

Estos datos desalentadores pueden responder a una mayor vulnerabilidad a la agresión hipóxico-isquémica de

esta población, pero refuerzan la necesidad de ECA antes de generalizar esta intervención terapéutica neuroprotectora en los RN pretérminos. No obstante, como la HT ha mostrado ser segura en RN con EHI de 34 o 35 semanas de gestación<sup>50</sup>, los autores apoyamos la indicación de HT de forma individualizada en estas edades gestacionales, pero no en aquellos por debajo de las 34 semanas.

Por otro lado, los RN asfícticos con clínica de EHI que desarrollan fracaso respiratorio e hipertensión pulmonar grave (p. e.j., síndrome de aspiración de meconio) que requieren ECMO se han excluido tradicionalmente de los protocolos de HT por la posibilidad de agravar los riesgos de complicaciones hemorrágicas. Aunque algunas series pequeñas reportaron factibilidad y no incremento de riesgos<sup>58</sup>, un análisis de los datos registrados prospectivamente en 8 hospitales de la Collaborative Pediatric Critical Care Research Network, mostró un aumento de la ocurrencia de hemorragia intracraneal en los neonatos enfriados y reclamó cautela a la hora de aplicar esta intervención neuroprotectora en los neonatos con EHI y necesidad de ECMO<sup>59</sup>.

Dada la diversidad de razones por las que los RN con EHI no cumplen los criterios clásicos establecidos y el escaso número de pacientes con otras condiciones, es difícil realizar ECA con números adecuados y responder a si dicha estrategia terapéutica es segura y efectiva en estos contextos. No obstante, como es necesario fundamentar la HT fuera del contexto en el que fue aplicada inicialmente, una estrategia para sortear las dificultades señaladas podría ser realizar *proof-of-concept* que utilizan biomarcadores de daño isquémico robustos con alta capacidad predictiva, como es la espectroscopia de resonancia magnética (relación entre lactato y N-acetil aspartato) o marcadores bioquímicos<sup>51,60</sup>. Esta estrategia puede permitir acceder a datos de eficacia de forma más rápida y con menor número de pacientes, lo que parece pertinente en estos escenarios.

## Información pronóstica y su marco temporal

Los profesionales involucrados en la asistencia de los neonatos con EHI se enfrentan a la tarea de estimar y aportar información pronóstica a la familia de estos pacientes. En la última década se ha logrado obtener una importante información pronóstica para cada una de las evaluaciones contrastadas que se utilizan para estimar las probabilidades de supervivencia o de discapacidad a largo plazo<sup>61</sup>. No obstante, esta información a la familia es uno de los aspectos más difíciles del cuidado de estos pacientes, a lo que hay que añadir la necesidad angustiada de establecer el pronóstico en un estrecho marco temporal. Este marco temporal es clave para la toma de decisiones de adecuación del esfuerzo e inicio del cuidado paliativo en los pacientes más graves. Si estas decisiones se retrasan, existe la posibilidad de que el neonato con daño cerebral grave sobreviva con discapacidad marcada que limitará su vida independiente. Estas decisiones prudentiales han de realizarse en términos de exigencia, responsabilidad y coherencia, y tras un análisis riguroso de la información pronóstica junto con la incorporación de los valores de la familia<sup>62</sup>. Esta complejidad es percibida y expresada por los profesionales en nuestro entorno. En un estudio, realizado en España, solo

la mitad de los centros terciarios refirieron disponer de recursos adecuados para una buena comunicación, y muchos describieron dificultades para construir una relación de colaboración interdisciplinaria que incluya a la enfermería<sup>1,63</sup>. Este es un reto pendiente y crucial para mejorar el trabajo en equipo a la hora de aplicar la HT y establecer una relación terapéutica con la familia que les ayude a afrontar la difícil experiencia.

### Nuevas terapias coadyuvantes

Dado que casi la mitad de los bebés que se enfrían tienen evolución adversa, es urgente encontrar nuevas terapias que añadidas a la HT mejoren los resultados neuroevolutivos. Diversas terapias con productos endógenos (eritropoyetina, melatonina, cannabidiol y células madre) se están estudiando en el presente<sup>64</sup>. Existe también investigación en tratamientos no endógenos como el xenón, el alopurinol o el topiramato, que hasta ahora no han mostrado resultados sólidos para su incorporación en la práctica clínica<sup>64,65</sup>. En cualquier caso, existe la esperanza de que alguna de estas terapias se incorpore a la práctica clínica y además de extender la ventana terapéutica proporcione una protección sinérgica o aditiva con la HT, y gracias a ello podamos reducir las actuales tasas de discapacidad neurológica asociadas a esta entidad.

### Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo 1. Grupo Cerebro Neonatal

Thais Agut (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona); María Arriaga-Redondo (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Isabel Benavente-Fernández (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; Fundación NeNe); Nuria Boronat (Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario La Fe, Valencia); Nuria Carreras (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona); Malaika Cordeiro (Hospital Universitario La Paz, Madrid); María Garrido-Barbero (Hospital Universitario de Burgos, Burgos); Miriam Martínez-Biarge (Hammersmith Hospital, Londres); José Martínez-Orgado (Hospital Universitario Clínico, Madrid); María Teresa Moral (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Sonia Caserio (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid); Begoña Loureiro (Hospital Universitario de Cruces, Bilbao); Cristina Uria (University College, Londres) y María Teresa Montes (Hospital Universitario la Paz, Madrid).

### Bibliografía

1. Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, Caserio S, Valverde E, Moral MT, et al. Population-based study of the national implementation of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2018;8:24–9.
2. Paneth N, Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia: An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;147:960–6.
3. Newton CR. Global burden of pediatric neurological disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2018;27:10–5.
4. Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(Suppl 3):S48–50.
5. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 1997;99:248–56.
6. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663–70.
7. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574–84.
8. Regier DA, Petrou S, Henderson J, Eddama O, Patel N, Strohm B, et al. Cost-effectiveness of therapeutic hypothermia to treat neonatal encephalopathy. *Value Health*. 2010;13:695–702.
9. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:558–66.
10. Blanco D, Garcia-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabanas F, et al. Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy Standard guidelines for its clinical application [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:341.e1–e.20.
11. Guías de práctica clínica en el SNS. MSSSI y AQUAS. Guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido. 2015.
12. Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserio S, Moral MT, et al. Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:12–23.
13. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD110033.
14. Garfinkle J, Sant'Anna GM, Wintermark P, Ali N, Morneault L, Koclas L, et al. Cooling in the real world: Therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy. *European journal of paediatric neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2013;17:492–7.
15. Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, Lubian-Lopez S, Grupo de Trabajo ESP-EHI. Care of the newborn with perinatal asphyxia candidate for therapeutic hypothermia during the first six hours of life in Spain [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:211–21.
16. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33:696–705.
17. Fenichel GM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Arch Neurol*. 1983;40:261–6.
18. Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Hintz SR, Barnes PD, Das A, et al. Acute perinatal sentinel events, neonatal brain

- injury pattern, and outcome of infants undergoing a trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2017;180:275.e2–800.e.
19. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;122:e791–8.
  20. Gunn AJ, Gunn TR. The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev*. 1998;53:19–35.
  21. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, Herbert L, et al. «Therapeutic time window» duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res*. 2007;1154:173–80.
  22. Kawano G, Iwata O, Iwata S, Kawano K, Obu K, Kuki I, et al. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: Pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child*. 2011;96:936–41.
  23. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: Starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104:228–33.
  24. Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca-Diaz G, Agut T, Garcia-Alix A. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:251–7.
  25. Fuentes-Ruiz JA, Lagares-Franco C, Rodriguez-Molina O, Cordero-Canas E, Benavente-Fernandez I. Assessment of therapeutic passive hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy that need interhospital transport [Article in Spanish]. *Rev Neurol*. 2015;60:303–8.
  26. Gunn AJ, Thoresen M. Animal studies of neonatal hypothermic neuroprotection have translated well in to practice. *Resuscitation*. 2015;97:88–90.
  27. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the nicu among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2629–39.
  28. Alonso-Alconada D, Broad KD, Bainbridge A, Chandrasekaran M, Faulkner SD, Kerenyi A, et al. Brain cell death is reduced with cooling by 3.5 degrees c to 5 degrees c but increased with cooling by 8.5 degrees c in a piglet asphyxia model. *Stroke*. 2015;46:275–8.
  29. Wood T, Osredkar D, Puchades M, Maes E, Falck M, Flatebo T, et al. Treatment temperature and insult severity influence the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia. *Sci Rep*. 2016;6:23430.
  30. Davidson JO, Wassink G, Draghi V, Dhillon SK, Bennet L, Gunn AJ. Limited benefit of slow rewarming after cerebral hypothermia for global cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39:2246–57.
  31. Enomoto S, Hindman BJ, Dexter F, Smith T, Cutkomp J. Rapid rewarming causes an increase in the cerebral metabolic rate for oxygen that is temporarily unmatched by cerebral blood flow. A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology*. 1996;84:1392–400.
  32. Kaneko T, Fujita M, Yamashita S, Oda Y, Suehiro E, Dohi K, et al. Slow rewarming improved the neurological outcomes of prolonged mild therapeutic hypothermia in patients with severe traumatic brain injury and an evacuated hematoma. *Sci Rep*. 2018;8:11630.
  33. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*. 2001;50:405–11.
  34. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, Deming DD, Pearce WJ, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: Effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res*. 2005;57:873–8.
  35. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126:e771–8.
  36. Ezzati M, Kawano G, Rocha-Ferreira E, Alonso-Alconada D, Hassell JK, Broad KD, et al. Dexmedetomidine combined with therapeutic hypothermia is associated with cardiovascular instability and neurotoxicity in a piglet model of perinatal asphyxia. *Dev Neurosci*. 2017;39:156–70.
  37. O'Mara K, Weiss MD. Dexmedetomidine for sedation of neonates with HIE undergoing therapeutic hypothermia: A single-center experience. *AJP Rep*. 2018;8:e168–73.
  38. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC pediatr*. 2018;18:50.
  39. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1550–60.
  40. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: Perinatal factors and outcome. *J Pediatr*. 1981;98:112–7.
  41. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986;1:67–9.
  42. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr*. 1989;114:753–60.
  43. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010;157:367–72.
  44. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:692–700.
  45. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr*. 2019.
  46. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, et al. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: Neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res*. 2018;84:861–8.
  47. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early eeg grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2016:138.
  48. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - a systematic review. *Early Hum Dev*. 2018;120:80–7.
  49. Lodygensky GA, Battin MR, Gunn AJ. Mild neonatal encephalopathy-how, when, and how much to treat? *JAMA Pediatr*. 2018;172:3–4.
  50. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria - short- and long-term outcomes. *Acta Paediatr*. 2015;104:138–45.
  51. Echeverria-Palacio CM, Agut T, Arnaez J, Valls A, Reyne M, Garcia-Alix A. Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid predicts brain injury after sudden unexpected postnatal collapse. *Pediatr Neurol*. 2019;101:71–7.

52. Gancia P, Pomero G. Therapeutic hypothermia in the prevention of hypoxic-ischaemic encephalopathy: New categories to be enrolled. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 4):S94–6.
53. Monnelly V, Becher JC. Sudden unexpected postnatal collapse. *Early Hum Dev.* 2018;126:28–31.
54. Thoresen M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:66–71.
55. Bennet L, Roelfsema V, George S, Dean JM, Emerald BS, Gunn AJ. The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Physiol.* 2007;578:491–506.
56. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2018;125:1–7.
57. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2017;183:37–42.
58. Massaro A, Rais-Bahrami K, Chang T, Glass P, Short BL, Baumgart S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy and extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 2010;157:499.e1–501.e1.
59. Cashen K, Reeder RW, Shanti C, Dalton HJ, Dean JM, Meert KL, et al. Is therapeutic hypothermia during neonatal extracorporeal membrane oxygenation associated with intracranial hemorrhage? *Perfusion.* 2018;33:354–62.
60. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (toby-xe): A proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:145–53.
61. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review. *Pediatrics.* 2013;131:88–98.
62. Arnaez J, Tejedor JC, Caserio S, Montes MT, Moral MT, Gonzalez de Dios J, et al. Bioethics in end-of-life decisions in neonatology: Unresolved issues [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:356.e1–12.
63. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, ESP-EHI Group. Perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: A national survey of end-of-life decisions and palliative care. *BMJ Support Palliat Care.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-001881>.
64. Davidson JO, Wassink G, van den Heuvel LG, Bennet L, Gunn AJ. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy - where to from here? *Front Neurol.* 2015;6:198.
65. Ruegger CM, Davis PG, Cheong JL. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD012753.