



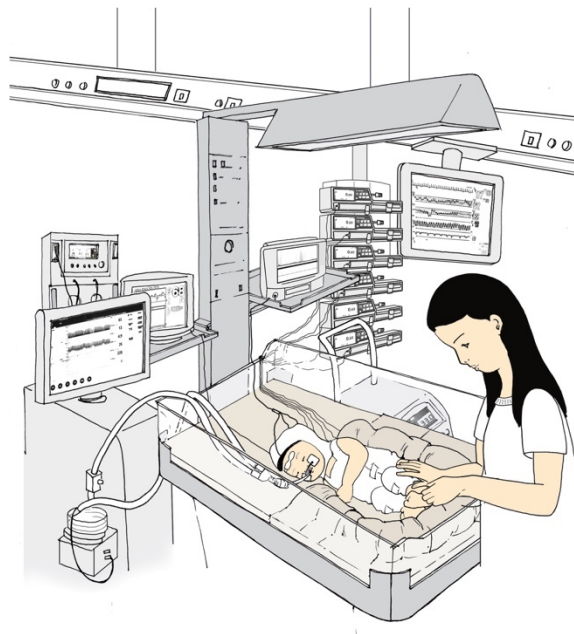
Universidad de Valladolid



## PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

# EL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA PERINATAL EN LA ERA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA



Presentada por

---

**Cristina Vega del Val**

para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por

---

**Juan Arnáez Solís**

## ABREVIATURAS

**aEEG:** electroencefalograma integrado por amplitud

**AET:** adecuación del esfuerzo terapéutico

**DB:** déficit de bases

**DE:** desviación estándar

**EEG:** electroencefalograma convencional

**ECOFN:** ecocardiografía funcional neonatal

**EG:** edad gestacional

**EHI:** encefalopatía hipóxico-isquémica

**ENE:** enolasa neuronal inespecífica

**EPM:** edad posmenstrual

**FC:** frecuencia cardíaca

**FSC:** flujo sanguíneo cerebral

**H:** horas

**H-I:** hipoxia-isquemia

**HT:** hipotermia terapéutica

**IC:** intervalo de confianza

**LCR:** líquido cefalorraquídeo

**O<sub>2</sub>:** oxígeno

**RIC:** rango intercuartílico

**RN:** recién nacido

**RNV:** recién nacidos vivos

**RM:** resonancia magnética

**Sem:** semanas

**SrO<sub>2</sub>**: saturación regional de oxígeno

**TA**: tensión arterial

## ÍNDICE

**INTRODUCCIÓN****pag 8 a 38**

1. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA PERINATAL
  - 1.1 Definición
  - 1.2 Incidencia
  - 1.3 Relevancia del problema: La carga en términos de salud
  - 1.4 Etapas fisiopatológicas del daño cerebral hipóxico-isquémico
  - 1.5 Neuroprotección con hipotermia terapéutica tras una agresión hipóxico-isquémica
  
2. APLICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA
  - 2.1 Identificación del recién nacido con asfixia perinatal con riesgo de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.
  - 2.2 Asistencia del recién nacido con asfixia perinatal con riesgo de desarrollar encefalopatía hipóxico-isquémica.
    - 2.2.1 Reanimación y estabilización en paritorio
    - 2.2.2 Control de los factores agravantes de daño hipóxico-isquémico
    - 2.2.3 Identificación del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica
  - 2.3 Asistencia al recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica moderada-grave en tratamiento con hipotermia terapéutica
    - 2.3.1. Hipotermia. Fases del tratamiento
    - 2.3.2 Momento de inicio
    - 2.3.3 Vigilancia de la repercusión neurológica y sistémica
    - 2.3.4 Vigilancia de las complicaciones potenciales de la hipotermia terapéutica.
    - 2.3.5 Utilización de sedoanalgesia durante la hipotermia terapéutica.
  
3. INFORMACIÓN PRONÓSTICA Y MORTALIDAD EN LA EHI

**JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS****pág 40 a 44**

1. Evolución de la incidencia de la encefalopatía hipóxico isquémica, de su gravedad y mortalidad en la era de la Hipotermia terapéutica.
  - 1.1. Justificación
  - 1.2. Hipótesis
  - 1.3. Objetivo/s

2. Desafíos en la implementación de la hipotermia terapéutica
  - 2.1. Justificación
  - 2.2. Hipótesis
  - 2.3. Objetivo/s
3. Utilización de la ecocardiografía funcional en la asistencia al recién nacido con encefalopatía hipóxica isquémica
  - 3.1. Justificación
  - 3.2. Hipótesis
  - 3.3. Objetivo/s

|                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| <b>METODOLOGÍA</b>  | <b>pág 46</b>       |
| <b>RESULTADOS</b>   | <b>pág 48 a 66</b>  |
| <b>DISCUSIÓN</b>    | <b>pág 68 a 75</b>  |
| <b>CONCLUSIONES</b> | <b>pág 77</b>       |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> | <b>pág 79 a 90</b>  |
| <b>ANEXO</b>        | <b>pág 92 a 112</b> |

## **INTRODUCCIÓN**

## 1. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA PERINATAL

---

### 1.1 Definición

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal es un síndrome clínico formado por un conjunto de signos neurológicos que aparece inmediatamente después del parto tras un episodio de asfixia perinatal y que se caracteriza por un deterioro de la alerta y de la capacidad para despertar, alteración del tono muscular, en la respuesta motora tanto espontánea como reactiva a estímulos, así como alteración en los reflejos miotáticos, y en ocasiones, convulsiones. La EHI tiene su origen en un insuficiente aporte de oxígeno al cerebro, bien por hipoxemia arterial, bien por isquemia cerebral, o bien por ambas situaciones.<sup>1</sup>

En ocasiones, no resulta fácil establecer con rotundidad el origen hipóxico-isquémico de la encefalopatía que presenta el recién nacido, ya que los criterios habitualmente utilizados no se cumplen en su totalidad, o bien puede ocurrir que se solapen diferentes cuadros diagnósticos. Esto es debido a que existen algunas patologías en las que es más probable que ocurra un evento de asfixia perinatal en relación a dificultades en el proceso del parto (ej. ante una enfermedad neuromuscular, algunos síndromes genéticos, etc).

Los criterios más universalmente utilizados que definen una situación de asfixia perinatal (A+B) y que establecen por lo tanto la sospecha diagnóstica de encefalopatía hipóxico-isquémica (A+B+C), son los siguientes:

- A. Antecedentes de una situación compatible con hipoxia-isquemia perinatal: estado fetal no tranquilizador, evento centinela, y/o distocia de parto.
- B. Estado clínico al nacer compatible con asfixia perinatal definida como la presencia de alguno de los siguiente: gasometría de cordón con pH de cordón menor o igual a 7.00 y/o



déficit de bases mayor o igual a  $16\text{mmol/L}$ , Ápgar a los 5 minutos menor o igual a 5, y/o necesidad de reanimación avanzada.

C. Encefalopatía al nacimiento y en las siguientes horas al parto.

En muchos casos, los antecedentes señalados en el punto A no son conocidos, siendo entonces la presencia del criterio B junto con el C, los que establecen la sospecha de encefalopatía de origen hipóxico-isquémico. En cualquier caso, y como veremos posteriormente, realizar una identificación precoz y acertada del recién nacido con EHI será un aspecto crucial en la vigilancia y en la aproximación terapéutica en estos niños ya que desde hace alrededor de 15 años disponemos de un tratamiento neuroprotector que ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad asociada a esta entidad.

## 1.2 Incidencia

La incidencia de la EHI es muy variable en el mundo atendiendo al nivel de recursos del país y de las características geográficas de la región. En los países con recursos muy limitados se encuentra en torno  $> 6$  por cada 1000RN, en aquellos con recursos medios 4-6 por cada 1000 RNV y en los países con recursos altos actualmente entre 1-4 por cada 1000 RNV.

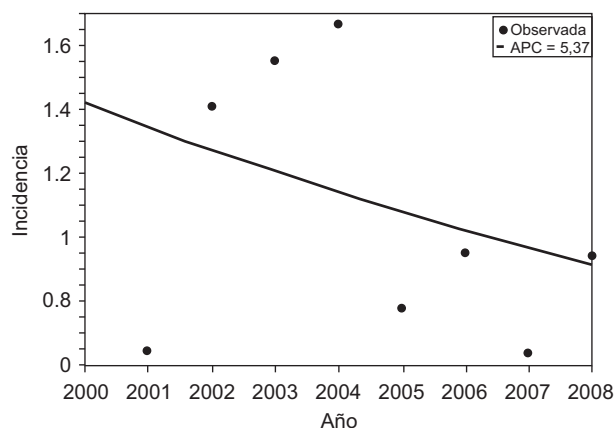
En la literatura se refleja que la incidencia en los países desarrollados fue descendiendo en la primera década del siglo XXI,<sup>2,3</sup> y aunque las razones no son del todo conocidas, hay factores que han podido contribuir a ello como son: 1) el progreso socio-económico de las poblaciones, 2) el mejor control obstétrico de las gestantes y 3) las mejoras en los cuidados perinatales y neonatales.

Por otro lado, una tasa de incidencia con un rango tan amplio (entre 1 y 4 por mil nacidos) puede deberse a diferencias en la definición utilizada de EHI, la diferencia de años de antigüedad de los estudios, la metodología para identificar casos y factores de riesgo, la diferencia del denominador empleado (ej. nacidos totales, nacidos vivos, nacidos a término, nacidos casi-término y término, etc) y en la población estudiada (la mayoría no son estudios poblacionales, sino que son estudios que

incluyen a único centro hospitalario). La incidencia reportada en los estudios basados en poblaciones hospitalarias es ligeramente inferior a algunos estudios poblacionales probablemente debido a un sesgo de selección, ya que son realizados en centros de referencia con un buen cuidado obstétrico y neonatal.<sup>4</sup>

En España, un estudio realizado en un único hospital reflejó un descenso de la incidencia de EHI a lo largo del periodo de estudio (años 2000 al 2008) (Figura 1), con una tasa global de EHI del 1 por mil RNV y de 0,49 para el subgrupo con EHI moderada-grave.<sup>5</sup>

Figura 1. Gráfica que muestra la tendencia decreciente en la incidencia de EHI en el periodo de 2000 a 2008 en el Hospital Infantil La Paz, Madrid, España.<sup>5</sup>

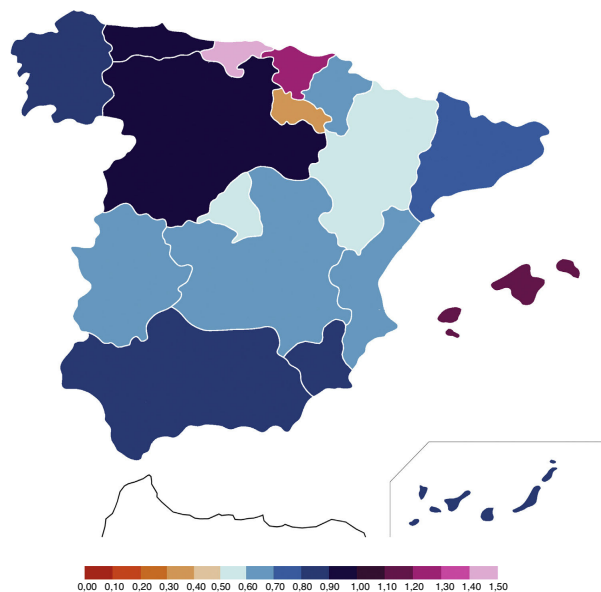


En el único estudio de características poblacionales y prospectivo realizado en nuestro país en el que durante un periodo de 2 años (años 2011 a 2013) se incluyeron de forma consecutiva a los RN con criterios de asfixia perinatal, la incidencia de EHI fue de 2 por 1000 RNV (IC 95% 1,5; 2,5), siendo la de EHI moderada-grave de 1 por 1000 RNV (IC 95% 0,7; 1,4).<sup>6</sup>

Estos datos concuerdan con el estudio retrospectivo de ámbito nacional realizado en nuestro país que incluyó a 90 hospitales con atención a RN con EHI, en el que se reflejó que la incidencia de EHI

moderada grave durante el periodo de estudio (años 2012-2013) fue de 0,77/1000 RNV (IC 95% 0,72; 0,83), con una distribución variable entre comunidades (Figura 2).<sup>7</sup>

Figura 2. Incidencia de los recién nacidos con EHI moderada-grave en el periodo 2012 a 2013.<sup>7</sup>



Dejando a un lado estos dos estudios, que englobaron el periodo 2011 a 2013 y de 2012 a 2013, respectivamente,<sup>6,7</sup> no conocemos cuál es la incidencia de EHI moderada y grave en nuestro país, y si la tendencia de EHI ha cambiado desde la publicación en 2011 de las recomendaciones nacionales para aplicar la HT.<sup>8</sup> Esta escasez de datos no es exclusiva de España sino que es extensible a otros países de nuestro entorno. Es especialmente relevante que existan muy pocas series publicadas que ofrezcan los datos separados por gravedad de encefalopatía, ya que es habitual ofrecer los resultados unificando el grupo de RN con EHI moderada y grave.

### 1.3 Relevancia del problema: la carga en términos de salud

La EHI es la principal causa de mortalidad del RN a término, de morbilidad neurológica grave y de las convulsiones en la etapa neonatal. Tras la prematuridad, es el problema más relevante según los años

de vida ajustados por discapacidad (DALYs) estimados para cualquier problema neurológico durante la infancia. Se estima que e 25% de los afectados va a presentar secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo.<sup>9</sup> y a nivel mundial se estima que la cuarta parte de las muertes neonatales que se producen cada año se deben a la EHI.<sup>10</sup>

Según la gravedad de la EHI, parece que aquellos con EHI leve a pesar de no presentar un riesgo aumentado de mortalidad ni de secuelas graves a largo plazo, algunos estudios en los últimos años sugieren tener más dificultades a nivel motor fino, trastornos neuropsicológicos y de memoria y de comportamiento.<sup>11</sup> En los pacientes con EHI moderada y grave el riesgo de discapacidad ulterior no es desdeñable, sobre todo en los últimos. Pero tenemos que tener en cuenta que desde la introducción del tratamiento con HT este riesgo ha disminuido y su beneficio se mantiene en el tiempo.<sup>12-14</sup> (Tabla 1)

El impacto en la salud y en las capacidades que presentan los pacientes con EHI, junto con las implicaciones para la familia y la sociedad, sin olvidar los costes económicos y legales, contribuyen a que esta entidad constituya un importante problema sociosanitario.

Tabla 1. Datos de mortalidad y morbilidad neurológica con/sin hipotermia terapéutica.<sup>15</sup>

|                                   | HT | No HT |
|-----------------------------------|----|-------|
| Mortalidad, %                     | 24 | 33    |
| Alteración del neurodesarrollo, % | 28 | 44    |
| Parálisis cerebral grave, %       | 19 | 30    |
| Cognitivo-BSID III (<70), %       | 27 | 39    |
| Sordera grave, %                  | 6  | 6     |
| Déficit visual grave, %           | 9  | 15    |
| Epilepsia, %                      | 13 | 15    |

#### 1.4 Etapas fisiopatológicas del daño cerebral hipóxico isquémico

La disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) es el principal mecanismo implicado en la agresión hipóxico-isquémica intraparto.<sup>16</sup> Esta disminución suele suceder como consecuencia de una alteración del flujo placentario y del intercambio gaseoso de manera aguda o intermitente. Cuando esta alteración es importante, supera los mecanismos compensadores del feto (vasodilatación cerebral, redistribución del FSC), produciendo muerte neuronal.

De hecho, el motivo de incluir terapias de neuroprotección tras un evento hipóxico isquémico, se basa en que el origen de la lesión cerebral es debida a un proceso complejo y que evoluciona en el tiempo.<sup>17</sup>

En el proceso fisiopatológico existen dos fases bien diferenciadas en el que existiría un fallo energético primario tras un insulto hipóxico isquémico, seguido de un periodo de reperfusión y una fase latente hasta que se produce la segunda fase o fallo energético secundario.

Inmediatamente tras la agresión se produce una despolarización celular y el *fracaso energético primario* cursa con una disminución de las reservas de glucosa y fosfatos de alta energía (ATP y fosfocreatina). Esta situación produce una disfunción mitocondrial alterando el gradiente de iones Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> en la membrana celular. Ésta salida de K<sup>+</sup> de la célula induce su despolarización y la liberación masiva de glutamato, un aminoácido excitatorio que se acumula en las sinapsis neuronales. A su vez al disponer de menos niveles de glucosa, la recaptación de dicho aminoácido por parte de la astrogliosis se ve comprometida.

Este importante acúmulo de glutamato en las sinapsis neuronales conlleva una entrada masiva de Ca<sup>++</sup> en la célula que junto con la entrada de Na<sup>+</sup> y de agua va a producir un edema citotóxico y la muerte celular por necrosis. Esta situación conlleva la liberación de interleucinas produciendo así una importante cascada inflamatoria.<sup>18</sup>

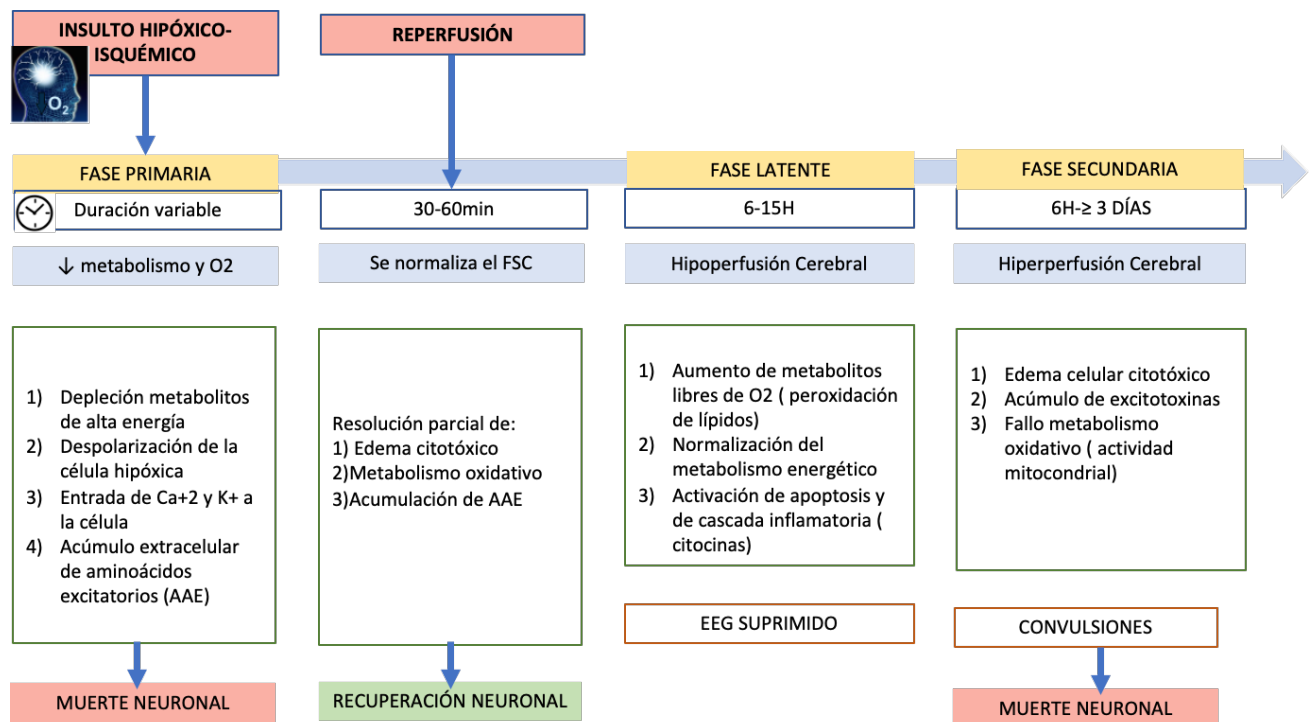
En el *periodo de reperfusión* que dura aproximadamente 30-60 min, se restablece el FSC y se caracteriza por la presencia de un pH celular normal y una disminución del edema citotóxico.

Posteriormente las neuronas entran en una fase latente caracterizada clínicamente por presentar un electroencefalograma (EEG) deprimido.

Tras esta fase de latencia, se produce un *fallo energético secundario*. En él se produce una activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares en cascada de manera simultánea que extienden y agravan el daño durante las siguientes horas. Esta fase que comienza entre las 6 y 15 horas postagresión y que puede extenderse a varios días, se caracteriza por la alteración en la función mitocondrial y el daño excito-oxidante que da lugar a una amplia distribución de muerte celular por necrosis o apoptosis.<sup>19, 20</sup>

Cuanto mayor es el fallo energético secundario, más extenso es el daño histológico<sup>21</sup>. Y es que, en el recién nacido, la magnitud del fracaso energético secundario se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad ulterior y la alteración del crecimiento cerebral al año y a los cuatro años de vida.<sup>22, 23</sup>

Figura 3. Fisiopatología del daño hipóxico- isquémico



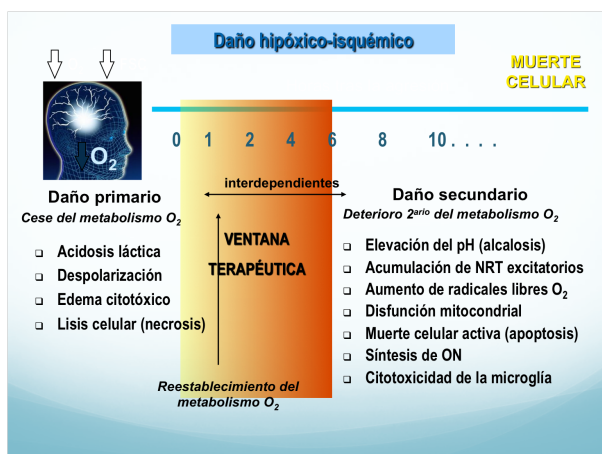
### 1.4.1 La importancia de la "ventana terapéutica"

La fase latente es el periodo en el cual una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral, correspondiendo a un periodo de oportunidad terapéutica con un tiempo muy acotado, por ello se denomina: "ventana terapéutica". (Figura 4)

La duración del periodo tras la reperusión no es del todo conocida en el RN y muy probablemente esté en relación a factores entre los que se incluyen la gravedad y duración de la agresión y la presencia o concomitancia de otros factores sensibilizadores o de pre-acondicionamiento. En modelos animales la duración no supera las 6-15 h.<sup>24, 25</sup>

Cuanto mayor es la depleción de energía durante el evento hipóxico-isquémico, más corta es la fase latente y más rápido comienza el fallo energético secundario, suponiendo un acortamiento de la ventana de oportunidad terapéutica.<sup>26, 27</sup> El estrecho marco temporal de oportunidad de tratamiento, "unas pocas horas de oro", determina que la EHI se considere una urgencia diagnóstica y terapéutica que precisa un actuación rápida y estandarizada. Es de vital importancia una adecuada formación para identificar al paciente que puede beneficiarse del tratamiento, y establecer de forma precisa las acciones a realizar en cada una de las etapas, desde el paritorio a la Unidad de cuidados intensivos y dentro de ésta, las acciones tanto durante la fase de hipotermia como en el recalentamiento.<sup>28</sup>

Figura 4. La ventana terapéutica: "las seis horas de oro"



### 1.5 Neuroprotección con HT tras una agresión hipóxico-isquémica

Hasta la introducción de la HT no se disponía de ningún tratamiento específico eficaz que mejorara el pronóstico de los pacientes con EHI. El enfoque terapéutico se basaba en realizar medidas de soporte vital, tratar las convulsiones y controlar los posibles factores agravantes del daño cerebral tales como la hipoglucemia, la hipocapnia, la hipotensión o la acidosis<sup>29</sup>. Esta situación provocó que la Academia Americana de Pediatría e el año 2006 considerara la EHI como una de las grandes frustraciones de la neonatología<sup>30</sup>. Sin embargo, en la primera década de siglo XXI se desarrollaron varios ensayos clínicos en los que la hipotermia moderada sostenida, entendida como la reducción de la temperatura corporal entre 3-4 °C iniciada antes de las 6 horas de vida y mantenida durante las 72 horas, mostró reducir la morbilidad neurológica y la mortalidad de estos pacientes.

El mecanismo principal de neuroprotección de la HT es la disminución del metabolismo cerebral (5% de reducción por cada grado de descenso en la temperatura cerebral), pero múltiples estudios experimentales han mostrado que la hipotermia actúa en importantes vías de lesión que se activan en la fase latente y que conducen al fallo energético secundario y la muerte celular.<sup>9 8</sup> (Tabla 2)

Tabla 2. Potenciales mecanismos de acción de la hipotermia terapéutica.



Reduce gradualmente la depleción de ATP

Reduce el metabolismo cerebral: por cada grado de descenso de la temperatura cerebral, disminuye un 5% el metabolismo

Reduce la acumulación de aminoácidos excitatorios (glutamato)

Reduce la producción de óxido nítrico y de radicales libres

Prolonga la duración de la ventana terapéutica

Reduce la activación microglial y la inflamación

Inhibe el programa de muerte celular o apoptosis

Inhibe la activación de proteasas

Efecto sinérgico con otras estrategias terapéuticas



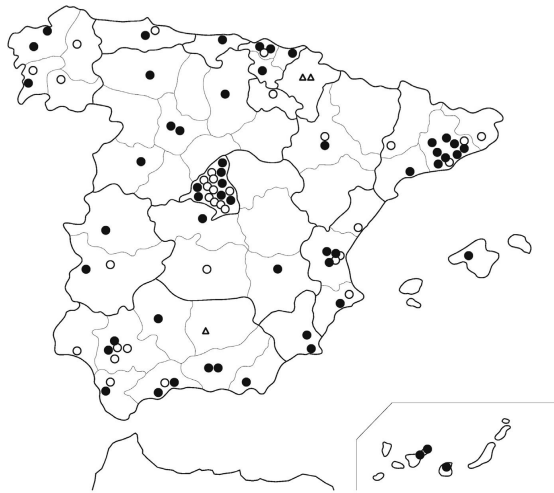
Actualmente la eficacia y la seguridad de la HT en el RN de EG  $\geq$  35 semanas con EHI perinatal moderada o grave se sustenta en varios metaanálisis. En ellos se refleja el número de pacientes con EHI que se precisan tratar para prevenir un caso de muerte o discapacidad grave está entre 6 y 8. Han demostrado que la HT en comparación con la normotermia reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad grave tanto en los RN con EHI grave como moderada, especialmente en éstos últimos.<sup>9, 31, 32</sup> Estos resultados a su vez parece que se mantienen en el seguimiento a los 6-7 años de edad sin que se observe un incremento en el riesgo de déficit en el neurodesarrollo entre los niños supervivientes tratados con HT en comparación con los que reciben cuidados en normotermia.<sup>14, 33</sup> En cuanto a los riesgos de la HT, es segura en hospitales de tercer nivel que hayan recibido un entrenamiento específico y en los que utilicen protocolos adecuados. Las complicaciones más frecuentes durante el tratamiento suelen ser la bradicardia sinusal y la trombopenia.<sup>32, 34</sup>

## 2. APLICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

---

En el año 2011, la Sociedad Española de Neonatología publicó las recomendaciones para la aplicación de la HT en el recién nacido con EHI moderada-grave.<sup>8</sup> Desde entonces numerosos hospitales terciarios han ido incluyendo este tratamiento en las unidades de cuidados intensivos. Aunque no disponemos de datos recientes, la encuesta realizada en España en 2015, mostró que 57 centros de los 90 centros terciarios realizaban este tratamiento. (Figura 5)

Figura 5. Mapa que incluye los 90 hospitales participantes en el estudio y su distribución en Junio de 2015 para realizar la HT.



### 2.1 Identificación del recién nacido con asfixia perinatal con riesgo de desarrollar EHI

El término asfixia se define como la interrupción en el intercambio gaseoso, que comporta hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica con hipoperfusión tisular.<sup>35</sup> La asfixia perinatal se utiliza para describir una agresión reciente, generalmente alrededor del parto, producida al feto o RN secundaria a la falta de oxígeno y/o a la falta de una perfusión tisular adecuada.<sup>36</sup>

Las alteraciones gasométricas que son necesarias para el diagnóstico de asfixia no siempre tienen repercusión orgánica, por lo que se pueden dar de forma transitoria situaciones de hipoxemia e hipercapnia sin suponer repercusión patológica al feto.<sup>37</sup> En la práctica clínica es difícil determinar el momento en el que se interrumpe el intercambio gaseoso y cómo progresa la acidosis. Por lo tanto, de forma operativa el término de "asfixia perinatal" queda restringido a aquellos neonatos que presentan indicadores perinatales de un evento hipóxico-isquémico.

Entre los datos perinatales compatibles con una situación de hipoxia-isquemia periparto se encuentran los antecedentes obstétricos que señalan la existencia de riesgo de hipoxia isquemia fetal como son: un estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal o un pH patológico obtenido del cuero cabelludo del feto; la existencia de un evento hipóxico centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, etc) y la existencia de una distocia de parto.

El estado objetivo de afectación perinatal viene definido por un pH de cordón (o en la primera hora de vida en ausencia de pH de arteria de cordón umbilical)  $\leq 7,0$  o un déficit de bases (DB)  $\geq 16$ , un Apgar a los 5 min  $\leq 5$  y la necesidad de reanimación con presión positiva intermitente durante más de 10 segundos.

Finalmente se establece el diagnóstico de EHI cuando además de presentar indicadores perinatales, existe disfunción neurológica (encefalopatía) en las primeras horas de vida y por lo general disfunción de al menos otro órgano o sistema.<sup>38-40</sup> (Tablas 3 y 4)

Tabla 3. Criterios de selección para establecer el diagnóstico de EHI perinatal en  $\geq 34$  semanas de edad gestacional.<sup>38</sup>

|           |   |
|-----------|---|
| PARTO     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento hipóxico-centinela presente inmediatamente antes o durante el parto: ej: Prolapso de cordón, desprendimiento de la placenta).</li> <li>• Aparición súbita y de forma sostenida de una alteración en el RCTG (pérdida de variabilidad, desaceleraciones variables o tardías persistentes, desaceleración prolongada-bradicardia sostenida)</li> <li>• Periodo intraparto complicado (parto distócico).               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pH cuero cabelludo <math>&lt; 7,20</math></li> </ul> </li> </ul>                           |
| PERINATAL | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosis metabólica en sangre arterial umbilical (pH <math>&lt; 7,0</math>, y DB <math>\geq 12</math> mmol/l)</li> <li>○ Dificultad para iniciar y/o mantener la respiración. Puntuación de test de Apgar a los 5 min <math>\leq 5</math>.</li> </ul>  |
| NEONATAL  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción neurológica presente desde el nacimiento y que persiste durante los primeros días de vida.</li> <li>• Exclusión de otras posibles etiologías: traumatismos, trastornos de la coagulación, infecciones, síndromes genéticos o anomalías estructurales sugestivas de agresión HI antenatal               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Afectación multiorgánica en las primeras horas de vida</li> <li>○ Estudios precoces de neuroimagen que muestran lesiones cerebrales agudas con una topografía característica</li> </ul> </li> </ul> |

Los criterios que aparecen en negro son esenciales, mientras que los que aparecen en gris se consideran adicionales.

Tabla 4. Criterios de selección en los primeros ensayos clínicos de HT en recién nacidos con EHI.<sup>40</sup>

| Criterios de selección en los primeros seis ensayos clínicos de Hipotermia en recién nacidos con encefalopatía de origen hipóxico-isquémico ( Thorensen 2015). |  |   |   |   |  |  |
|--|--|---|---|---|--|--|
| Criterios de estudio.  | CoolCap (n=235)<br>(23 centros)  | TOBY (n=325)<br>(43 centros)  | NICHD trial(n=208)<br>(31 centros)  | Eicher trial (n=67)<br>(6 centros)  | neo. nNeur (n=129)<br>(24 centros)   | ICE n=204<br>(28 centros)  |
| Gestación (Semanas)  | ≥36  | ≥36   | ≥36   | ≥35   | ≥36  | ≥35  |
| Inicio enfriamiento (hours)  | ≤5.5   | ≤6.0  | ≤6.0  | ≤6.0 o después de un insulto postnatal  | ≤6.0   | ≤6.0   |
| <b>Criterio A</b>  |  |   |   |   |  |  |
| Metabólico   | 1 de 4   | 1 de 4  | 1 de 4  | 1 de 5  | 1 de 4   | 2 de 4   |
| Apgar a los 10 min   | ≤5   | ≤5  | ≤5  | ≤5  | ≤5   | ≤5   |
| PH   | <7.00  | <7.00   | <7.00   | <7.00/7.1 (gases iniciales)   | <7.00  | <7.00  |
| Exceso de Base (mmol/L)  | ≤-16   | ≤-16  | ≤-16  | ≤-13  | ≤-16   | ≤-12   |
| Ventilado o RCP a los 10 min   | Si   | Si  | Si  | Si a los 5 min  | Si   | Si   |
| Otros  |  |   |   | Frec. Cardíaca <80lpm ≥15 min "postnatal HI event" con desaturación <70% o T. Arterial <35mmHg durante 20 min con evidencia de isquemia (compresiones torácicas, hipotensión, hemorragia) |  |  |
| <b>Criterio B</b>  |  |   |   |   |  |  |
| Neurología   | Disminución del nivel de conciencia y 1 de 3:<br>-Hipotonía,<br>-Reflejos anormales (incluye anomalías oculomotoras o pupilares),<br>-Succión anormal<br>Y | Disminución de nivel de conciencia y 1 de 3:<br>-Hipotonía<br>-Reflejos anormales (incluye anomalías oculomotoras o pupilares)<br>-Succión anormal<br>Y | 3 de 6:<br>-Disminución de nivel de conciencia:<br>-Tono<br>-Reflejos autonómicos<br>-Reflejos primitivos<br>-Actividad<br>-Postura | 2 de 6:<br>- Nivel de conciencia;<br>-Tonalidad;<br>-Disfunción autonómica;<br>-Reflejos;<br>-Postura;<br>-Convulsiones   | Encefalopatía con letargo, estupor o coma Y al menos 1 de 4:<br>-Hipotonía;<br>-Reflejos anormales (incluye anomalías oculomotoras o pupilares)<br>-Succión anormal<br>-Convulsiones clínicas<br>Y | Encefalopatía de Sarnat moderada o grave modificada por Finer NN.J Pediatr 1981;89:112-117) Definida 2 o más:<br>-Alterción de conciencia - Hipotonía o hipertonia global;<br>-Reflejo Moro alterado<br>-Relejo de presión y succión alterado. |
| <b>Criterio C</b>  |  |   |   |   |  |  |
| Convulsiones y EEG   | Convulsiones clínicas o aEEG alterado  | Convulsiones clínicas o aEEG alterado   | Convulsiones clínicas NO aEEG   | Convulsiones clínicas NO aEEG   | Convulsiones clínicas o EEG convencional alterado o aEEG alterado  | NO entran como criterio  |

## 2.2 Asistencia del recién nacido con asfixia perinatal con riesgo de desarrollar EHI

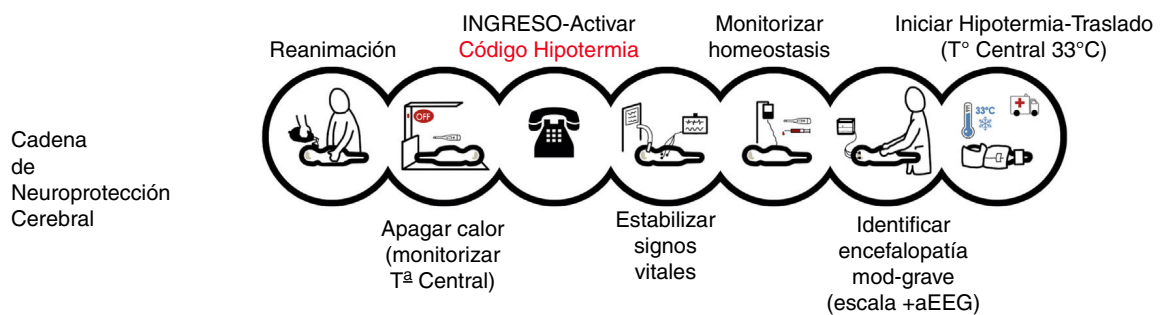
Cuando un RN presenta datos de asfixia perinatal la asistencia en las primeras 6 horas de vida constituye un periodo crucial que incluye varias etapas asistenciales desde el nacimiento hasta que se inicia la HT en el caso que el recién nacido presente EHI moderada-grave.

1. Reanimación y estabilización del paciente en paritorio
2. Control de los factores comórbidos
3. Caracterización precisa de la gravedad de EHI
4. Traslado urgente a centros de referencia que ofrecen una asistencia integral a estos RN incluyendo la HT

Estos puntos se engloban dentro del término acuñado como "cadena de neuroprotección cerebral" y que debe ser aplicada bajo lo que conocemos como "código hipotermia".<sup>41, 42</sup> La cadena de neuroprotección recoge las etapas claves a desarrollar dentro del periodo ventana que sigue al evento

hipóxico-isquémico que se establece como ocurrido alrededor del nacimiento y que se estima en aproximadamente 6 horas (Figura 6). Por ello, la EHI ha dejado de ser una entidad huérfana y en el momento actual el diagnóstico de asfixia perinatal y potencialmente de EHI se trata de una urgencia médica, de ahí el término “código hipotermia”, equiparable a otras urgencias médicas como puede ser el “código ictus”.

Figura 6. Cadena de neuroprotección cerebral.<sup>41</sup>



### 2.2.1 REANIMACIÓN Y ESTABILIZACIÓN EN EL PARITORIO

El objetivo de la reanimación en los RN con una situación de hipoxia-isquemia periparto es restablecer lo más precozmente posible el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la liberación tisular de oxígeno y evitar así situaciones o acciones que puedan agravar el daño hipóxico-isquémico.

Entre los aspectos a tener en cuenta durante la reanimación son:

1. Temperatura. Los efectos perjudiciales que puede tener la hipertermia en pacientes con asfixia severa sustentan estas recomendaciones:<sup>43</sup> a) el calor radiante debe ser apagado, una vez establecida la ventilación y la FC adecuada en pacientes con reanimación avanzada y/o tengan un test de Apgar bajo (<5) a los 5 min. b) también es conveniente apagar la incubadora de transporte y mantener monitorizada la temperatura central (evitar <34 y >36°C).
2. Oxígeno. Gracias a los resultados de los estudios que comparan oxígeno al 100% vs aire ambiente sobre el resultado de la muerte, neurodesarrollo y daño oxidativo,<sup>44</sup> las nuevas


recomendaciones reconocen como óptimas iniciar con FiO<sub>2</sub> del 21%, con ajustes posteriores en función de la saturación preductal y la frecuencia cardiaca.<sup>44, 45</sup>

Los metaanálisis muestran menor mortalidad en RN reanimados con FiO<sub>2</sub> ambiente sin diferencias en las secuelas neurológicas en el seguimiento.<sup>46, 47</sup>

3. Bicarbonato. Es recomendable evitar las expansiones bruscas de volemia y la administración de bolos de bicarbonato y calcio.<sup>48</sup>

Aunque las recomendaciones para el tiempo de respuesta a una reanimación adecuada establecían un tiempo límite de 10 minutos, puede ser admisible un tiempo mayor en los que niños que tendrán acceso a un tratamiento con HT dado que un porcentaje de niños podrían presentar un buen pronóstico. Se han descrito tasas de supervivencia sin discapacidad a los 24 meses del 20,5% (normotermia) y 27% (si hipotermia terapéutica).<sup>49</sup>

Tabla 5. Recomendaciones en la reanimación del recién nacido con EHI

|   |  |
|---|--|
|  | 1. Monitorizar de la temperatura y SatO <sub>2</sub>   |
|   | 2. Iniciar la reanimación FIO <sub>2</sub> ambiente  |
|   | 3. Colocar pulsioxímetro en la muñeca derecha lo antes posible para el control de SatO <sub>2</sub> y pulso (lectura fiable a los 90 segundos) |
|   | 4. Una vez conseguida ventilación y FC >100lpm: apagar el calor radiante   |
|   | 5. Evitar expansiones bruscas de volumen, hiperventilación, administración de bolos de bicarbonato y calcio                                    |
|   | 6. Apagar la incubadora de transporte  |

Tras la estabilización inicial, existe la controversia en si aquellos RN que muestran una rápida recuperación en paritorio, podrían dejarse al contacto piel con piel junto a su madre y favorecer el inicio de la lactancia materna. O si por el contrario sería conveniente el traslado a la unidad neonatal para una monitorización más estrecha. En nuestro país, la mayoría de los centros ingresan a todos los RN con asfixia perinatal, aunque un pequeño porcentaje (25%) si contempla la posibilidad de dejar al RN junto a su madre en caso de recuperación adecuada<sup>41</sup>.

## 2.2.2 CONTROL DE LOS FACTORES AGRAVANTES DEL DAÑO HIPÓXICO ISQUÉMICO

Después de una agresión hipóxico-isquémica, el cerebro es particularmente vulnerable a factores comórbidos con capacidad potencial para dañar al sistema nervioso central, acortar la ventana terapéutica y aumentar la gravedad del daño hipóxico isquémico.

### 2.2.2.1. La temperatura

Un aspecto fundamental en el RN con asfixia perinatal es el control de la temperatura desde los minutos siguientes del parto hasta la decisión de iniciar o no el tratamiento con HT. Aunque el RN con EHI significativa muestra una importante tendencia al enfriamiento espontáneo,<sup>50</sup> es de vital importancia evitar la hipertermia. Por cada incremento de temperatura de 1°C, la odds ratio para muerte o discapacidad neurológica moderada-grave aumenta hasta 4 veces.<sup>43</sup>

En el momento actual no existe evidencia respecto a los efectos de disminuir la temperatura por debajo de la normotermia e incluso al rango de HT (33-34°C) a un RN con asfixia perinatal mientras se espera a establecer que padece una EHI moderada-grave. Sin embargo, se conoce que el inicio de la HT antes de las 3 horas de vida en aquellos RN que lo necesitan (EHI moderada-grave) muestra un beneficio mayor (mejor neurodesarrollo) respecto a iniciar la HT entre las 3-6 horas de vida.<sup>51</sup>

En cualquier caso, es recomendable mantener una monitorización de la temperatura de manera continua y central (ej: rectal o esofágica), evitando la hipertermia (>36°C) y el sobreenfriamiento (<34°C), así como las oscilaciones de temperatura.

### 2.2.2.2. La hipoglucemia

La asfixia perinatal es una causa importante de hipoglucemia debido al metabolismo anaerobio de la glucosa. A su vez la presencia concomitante de hipoxemia e isquemia podría aumentar la vulnerabilidad del cerebro del RN a la hipoglucemia.

Los niveles de glucemia por debajo de 40 o 46,8 mg/dl en las primeras horas de vida, aumenta el riesgo de desarrollar EHI moderada-grave, así como de discapacidad y/o muerte.<sup>52-54</sup>

Es por lo tanto recomendable, realizar un seguimiento estrecho de los niveles de glucosa y evitar la hipoglucemia (<50 mg/dl).

#### 2.2.2.3. La hipocarbía e hiper/hipoxia

La hipocarbía grave ( $p\text{CO}_2 < 20$  mmHg) o moderada ( $p\text{CO}_2 < 20-25$  mmHg) parecen aumentar el riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada-grave en pacientes con EHI.<sup>55, 56</sup> Así mismo, también debería evitarse la hiper/hipoxia ( $\text{PaO}_2 > 100$  y  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg).

Será por lo tanto necesario realizar un seguimiento estricto mediante gasometrías en las primeras horas de vida, teniendo en cuenta que hay que corregir los valores en función de la temperatura que tenga el paciente en ese momento.

#### 2.2.2.4. El compromiso hemodinámico: hipotensión arterial y oscilaciones de la tensión arterial

En el recién nacido con asfixia perinatal puede existir un compromiso hemodinámico y una disminución de la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Por lo que debemos monitorizar de forma estrecha la situación hemodinámica del recién nacido evitando expansiones bruscas de volumen.

#### 2.2.2.5. El calcio y magnesio

La alteración de los niveles de estos electrolitos puede agravar o potenciar las frecuentes crisis convulsivas que presentan estos niños. El objetivo es evitar unos niveles de  $\text{Ca}^{++} < 1\text{mmol/l}$  y de magnesio <1,6 mg/d.



### 2.2.3. IDENTIFICACIÓN DEL RN CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA

#### 2.2.3.1. Gradación de la EHI. Utilización de escalas

El examen clínico del estado neurológico permite un rápido triaje de bebés para identificar EHI y la categorización de la gravedad, dentro de las primeras 6 horas de vida, es un aspecto clave de esta cadena de neuroprotección y se realiza utilizando escalas clínicas de graduación.<sup>44</sup> La mayoría de las escalas son nominales y establecen tres categorías de gravedad: leve, moderada o grave.<sup>57-60</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 ensayos clínicos aleatorizados.

El diagnóstico de encefalopatía clínica significativa (moderada/grave) es un criterio imprescindible, pues la HT a día de hoy únicamente ha demostrado un efecto beneficioso en este grupo de pacientes. Dado que tiene un carácter dinámico, y el diagnóstico y graduación de la gravedad se establece mediante la evaluación clínica, es recomendable realizar varias exploraciones neurológicas durante las 6 primeras horas de vida.<sup>6, 8, 61</sup>

La identificación adecuada del paciente y la graduación de la EHI en ocasiones puede resultar difícil, si ha recibido tratamiento con fármacos analgésicos o anticonvulsivantes.

Para establecer la gravedad de la EHI, se utilizan habitualmente escalas. La escala más utilizada en el mundo probablemente sea la de Sarnat et al.<sup>57</sup> (Tabla 6). Sin embargo, la escala original de Sarnat se utilizó para realizar el diagnóstico de EHI en los primeros 3-7 días e incluyó algunos ítems difíciles de valorar como la función autonómica. A lo largo de los años, se han venido utilizando modificaciones a esta escala incluyendo menos ítems, pero estas modificaciones no han sido una validación rigurosa. Una escala de Sarnat modificada es la publicada por el Dr. García-Alix y su grupo y que recientemente se ha mostrado adecuada y con buena correlación con la escala diseñada también por estos autores

en la que se realiza una gradación de la gravedad de forma numérica y que supera la limitación de las escalas cualitativas que gradúan el daño en tres categorías (leve-moderado-grave) aunque el daño de gravedad muestra un espectro más amplio.<sup>62-64</sup> (Tablas 7 y 8) En España, la escala más utilizada parece ser la del Dr. García-Alix, seguida de la de Sarnat.<sup>41</sup>

Por otro lado, no todos los ítems de una escala tienen la misma relevancia a la hora de establecer la gravedad de la repercusión del daño hipóxico-isquémico. Son los ítems de la alerta y capacidad para despertar, así como los movimientos espontáneos y reactivos, los que parecen mejor discriminar en la gravedad de la EHI, especialmente entre aquellos RN con EHI leve y moderada.<sup>65, 66</sup> Esto resulta crucial ya que es uno de los “caballos de batalla” en la práctica clínica dado que aquellos con EHI moderada recibirán HT y aquellos leve, en su mayoría no lo harán.

Tabla 6. Escala de Graduación de EHI de Sarnat.<sup>57</sup>









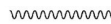




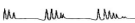

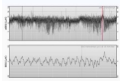
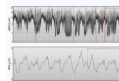


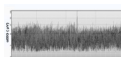

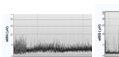
|                            | ESTADIO 1           | ESTADIO 2                 | ESTADIO 3                             |
|----------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| <b>Nivel de Conciencia</b> | Hiperalerta         | Letargia                  | Estupor                               |
| <b>Neuromuscular</b>       |                     |                           |                                       |
| Tono                       | Normal              | Hipotonía leve            | Flacidez                              |
| Postura                    | Leve flexión distal | Severa flexión distal     | Descerebración intermitente           |
| Reflejos miotáticos        | Aumentados          | Aumentados                | Disminuidos/ausentes                  |
| Mioclonías                 | Presentes           | Presentes                 | Ausentes                              |
| <b>Reflejos</b>            |                     |                           |                                       |
| Moro                       | Fuerte              | Débil, incompleto         | Ausente                               |
| Oculovestibular            | Normal              | Hiperactivo               | Débil/Ausente                         |
| Tónico-cervical            | Leve                | Fuerte                    | Ausente                               |
| <b>Función Autonómica</b>  | Simpáticas          | Parasimpáticas            | Ambas deprimidas                      |
| Pupilas                    | Midriasis           | Miosis                    | Variable/medias, poco reactivas       |
| FC                         | Taquicardia         | Bradycardia               | Variable                              |
| Secreción vía aérea        | Escasa              | Profusa                   | Variable                              |
| Movilidad GI               | No disminuida       | Aumentada                 | Variable                              |
| <b>Convulsiones</b>        | No                  | Común: focal o multifocal | Poco común, excluyendo descerebración |

|                 |            |   |   |
|-----------------|------------|---|---|
| <b>EEG</b>      | Normal     | Precoz: bajo voltaje<br>Tardío: patrón periódico<br>Convulsiones: focales | Precoz: patrón periódico con periodos isoeléctricos<br>Tardío: isoeléctrico |
| <b>Duración</b> | < 24 horas | 2 a 14 días   | Horas a semanas   |

TABLA 7. Escala cualitativa (modificada de Sarnat) para graduar la gravedad de la EHI.

| Items                 | Leve  | Moderada   | Grave   |
|-----------------------|---|--|---|
| Alerta                | Normal  | Letargia o estupor moderado                                  | Estupor grave o coma  |
| Tono muscular         | Alterado: hipotonía o hipertonía  | Alterado: hipotonía  | Alterado: hipotonía o hipertonía  |
| Respuestas motoras    | Normal o ligeramente disminuidas  | Marcadamente disminuidas, de calidad adecuada                | Ausentes o estereotipadas   |
| Reactividad           | Normal o hiperexcitabilidad: aumento de los reflejos miotáticos, temblor, sacudidas | Reflejos miotáticos disminuidos, reflejos primitivos débiles | Reflejos miotáticos ausentes. Signos de disfunción del tronco encéfalo con frecuencia |
| Convulsiones clínicas | Ausentes  | Presentes o ausentes   | Presentes o ausentes  |

Tabla 8. Escala numérica para la graduación de la EHI.<sup>62</sup>

| ESCALA PUNTUADA (GARCÍA-ALIX) PARA LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA PERINATAL ( <i>J Pediatr</i> 2021)   |  |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
| <b>ALERTA</b>   |  |   |   |  |
| <i>Aplica los estímulos aumentando progresivamente la intensidad, dejando suficiente tiempo entre la aplicación de uno y otro para observar completamente la reacción del paciente</i>  |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
| Se despierta sin dificultad y se mantiene alerta durante más de 30 seg  | Despierta con ligera dificultad ante el estímulo nociceptivo. La alerta está ligeramente reducida (7-30 ser). Si llanto se apaga poco a poco sin precisar consuelo | Clara dificultad para despertar ante el estímulo nociceptivo. Cuando despierta mantiene la alerta pocos segundos ( $\leq 6$ seg). Si alcanza el llanto, este cesa bruscamente | Despierta con enorme dificultad ante el estímulo nociceptivo y vuelve rápidamente al sueño al dejar de aplicar el estímulo. Nunca alcanza el llanto                 | No se despierta al aplicar estímulos nociceptivos  |
| <b>POSTURA (TONO MUSCULAR)</b>  |  |   |   |  |
| <i>Con el paciente en decúbito supino, observa la posición de las piernas y de los brazos</i>   |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
|    |   |    |    |   |
| Flexión y aducción adecuadas de las extremidades  | Pobre flexión y aducción de extremidades superiores  | Pobre flexión y aducción de extremidades superiores e inferiores  | Hipotonía grave o postura tónica (no persistente)   | Postura flácida o tónica mantenida (descerebración o decorticación)  |
| <b>ACTIVIDAD MOTORA ESPONTÁNEA</b>  |  |   |   |  |
| <i>Sin aplicar estímulos al paciente, observa su patrón de movimientos espontáneos respecto a si involucra las diferentes partes del cuerpo, si los movimientos ocurren en diferentes direcciones y velocidad (complejidad y variabilidad), y si parece existir continuidad entre los movimientos (fluidez)</i> |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
| Movimientos con fluidez, variabilidad y complejidad   | Movimientos fluidos y variables, pero existen temblores y sacudidas excesivas  | Disminuidos; Monótonos con variabilidad y complejidad pobres  | Actividad muy disminuida  | No hay actividad o existe temblor continuo en reposo   |
| <b>RESPUESTA MOTORA AL APLICAR ESTÍMULOS</b>  |  |   |   |  |
| <i>Observa la respuesta motora al aplicar estímulos de intensidad progresiva</i>  |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
| Movimientos alternantes y vigorosos de extremidades   | Respuesta motora normal, pero movimientos escasos  | Movimientos de retirada que incluyen más allá de la extremidad estimulada   | Movimientos de retirada que incluyen solo la extremidad estimulada  | Actividad ausente o estereotipada; puede recordar a posturas de decorticación o descerebración   |
| <b>REFLEJOS MIOTÁTICOS</b>  |  |   |   |  |
| <i>Observa la facilidad de respuesta, la amplitud, y la extensión de la zona reflexógena</i>  |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
|  Reflejo patelar; sitúa la rodilla ligeramente flexionada y percute el tendón con el martillo   |  |  Reflejo aductor; sitúa un dedo encima del tendón y golpea encima con el martillo           |  Reflejo aquileo; golpea el dedo situado en la superficie plantar distal del pie |  |
| Normal  | Hiperactivos   | Hipoactivos   | Ausentes  | Respuesta inmediata sin latencia ni acostumbramiento   |
| <b>PATRÓN RESPIRATORIO</b>  |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
| Espontánea (A) or Kussmaul (B)  | —  | Respiración periódica   | —   | Hiperpnea central (A), apnéutica (B), Biot (C), atáxica (D) o apnea  |
| A <br>B   |  |    |   | A <br>B <br>C <br>D  |
| <b>CONVULSIONES CLÍNICAS</b>  |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
| Ausentes  | —  | —   | Única ( $\leq 1/h$ )  | Repetidas ( $> 1/h$ ) o status   |
| <b>CRISIS EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR AMPLITUD</b>   |  |   |   |  |
| <i>Ante la sospecha en el trazado integrado por amplitud de crisis, es obligado confirmar en la línea de EEG no procesada el patrón de ondas de al menos 10 segundos de duración que apoya el diagnóstico de crisis</i>   |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
| Ausentes  | —  | —   | Única ( $\leq 1/h$ )  | Repetidas ( $> 1/h$ ) or status  |
|   |  |   |   |   |
| <b>PATRÓN DE FONDO EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR AMPLITUD*</b>   |  |   |   |  |
| <i>Observa el patrón del trazado de fondo y los márgenes superior e inferior de la amplitud (voltaje) de la actividad del EEG</i>   |  |   |   |  |
| <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>6</b>  | <b>8</b>   |
| VCN. CVS  | VCN. No CVS  | Voltaje discontinuo   | Brote supresión   | Bajo voltaje o trazado plano   |
|    |   |    |   |   |

—, no aplicable; VCN: voltaje continuo normal; h: hora; CVS: ciclos vigilia-sueño

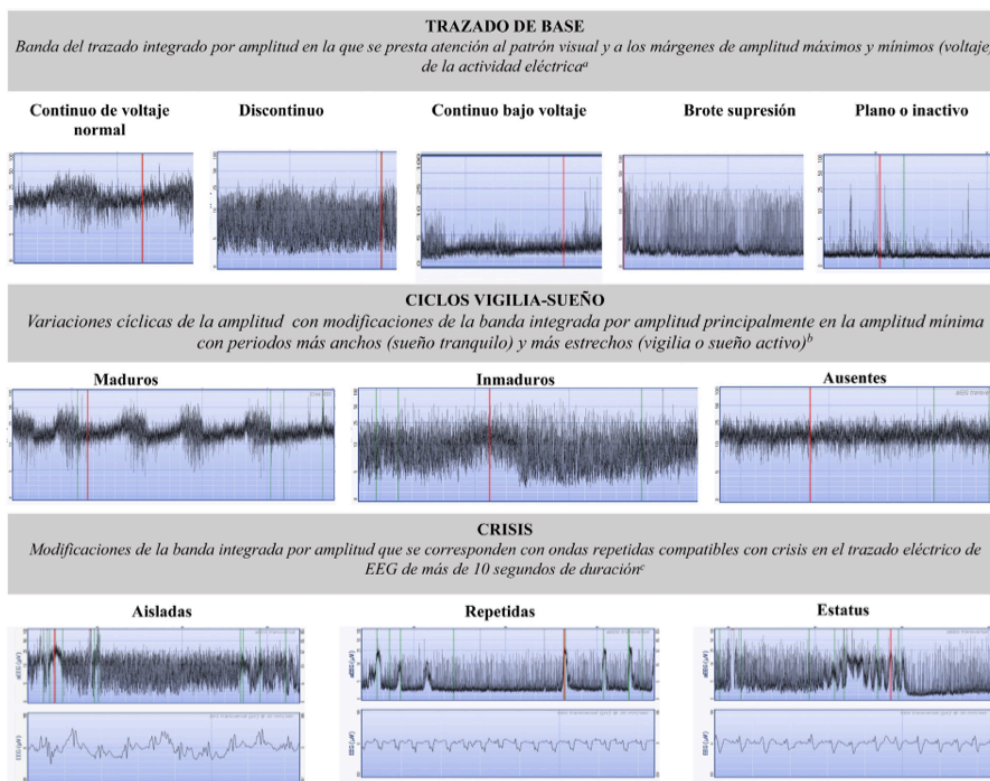
\**Voltaje continuo normal*: banda estrecha, actividad continua y variable con margen inferior  $> 5\mu V$  y superior en  $10-50\mu V$ . *Voltaje discontinuo*: banda ancha, actividad discontinua con margen inferior variable  $< 5\mu V$  y superior  $> 10\mu V$ . *Brote-supresión*: banda estrecha con amplitud  $< 5\mu V$  sin variabilidad y brotes de actividad con amplitud  $> 25\mu V$ . *Bajo voltaje*: banda estrecha con margen inferior  $< 5\mu V$  and superior  $< 10\mu V$ . *Trazado plano*: trazado isoelectrico con márgenes superior e inferior  $< 5\mu V$ . *Ciclos vigilia-sueño*: variaciones ciclicas onduladas de la amplitud con periodos de mayor ensanchamiento (sueño tranquilo) y estrechamiento de la banda (sueño activo o alerta)

2.2.3.2. El electroencefalograma integrado por amplitud

La alteración de la actividad electrocortical mediante aEEG ha sido utilizada en algunos ensayos clínicos para incluir a los RN con asfisia perinatal en HT,<sup>67, 68</sup> (Tabla 4) y principalmente, para monitorizar la función cerebral durante la fase aguda de encefalopatía cara a detectar la presencia de crisis así como por su importante valor pronóstico.<sup>69</sup>

El aEEG es una herramienta de gran utilidad para la monitorización electroencefalográfica en las unidades de neonatología ya que permite registrar de forma continua a pie de cama y sin interferir con el resto de cuidados del paciente. Tiene buena correlación con el EEG convencional, con la ventaja que es relativamente fácil de interpretar utilizando la clasificación de patrones (Figura 7) y la correlación entre observadores para los trazados de fondo es buena, aunque pueden existir más dificultades en el reconocimiento de las crisis.<sup>70, 71</sup>

Figura 7. Clasificación del trazado de base, los ciclos vigilia-sueño y las crisis en el electroencefalograma integrado por amplitud.<sup>71</sup>



### **2.3 Asistencia al RN con EHI moderada-grave en tratamiento con hipotermia**

En los apartados anteriores se han reflejado algunas claves de la aproximación del RN con asfixia perinatal, desarrolle o no EHI. Una vez se establece el diagnóstico de EHI moderada o grave, el RN será subsidiario de recibir tratamiento con hipotermia moderada que deberá iniciarse dentro de las primeras 6 horas de vida y mantenerse durante 72 horas.

Después de la publicación de los resultados de los primeros ensayos clínicos en 2005, 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>8</sup> En el año 2014 un grupo de expertos elaboró una guía de práctica clínica para el Ministerio de Sanidad, basada en la evidencia sobre el manejo integral del neonato con EHI.<sup>72</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>7</sup>

Aun, cuando la HT para la EHI es la principal historia de éxito en neurología neonatal, esta estrategia sólo reduce el riesgo absoluto de muerte o discapacidad grave de 61% a 46%.<sup>9, 31</sup> Varios aspectos han de ser considerados cuando se persigue mejorar la eficacia neuroprotectora de la HT. Ya hemos comentado brevemente algunos de estos aspectos que se inician con la cadena de neuroprotección después de un parto de un RN con criterios de asfixia perinatal, como son el control de factores comórbidos y la identificación precoz del grado de EHI. Existen sin embargo otros, que están enfocados al periodo que dura la aplicación del tratamiento con HT.

#### **2.3.1 HIPOTERMIA. FASES DEL TRATAMIENTO**



El tratamiento con hipotermia realizada en los ensayos de neuroprotección en el RN con EHI es una hipotermia inducida, controlada y realizada en 3 fases y tiene por objetivo el descenso de la temperatura cerebral en 2-3°C.

#### 2.3.1.1. Fase de enfriamiento

Aunque no se conoce la velocidad óptima en la inducción a la hipotermia, los estudios experimentales demuestran que cuanto antes se realice el enfriamiento mayor es la eficacia del tratamiento.<sup>25</sup> Esta afirmación es importante más aún en los RN con EHI grave ya que la ventana terapéutica se reduce de forma significativa con la severidad de la agresión,<sup>27</sup> y las seis primeras horas de vida representan un tiempo "teórico" que aproxima el momento del insulto al momento del nacimiento. El objetivo de esta fase es disminuir la temperatura central en 30-40min a 33-34°C. El enfriamiento debe ser más lento en RN con necesidades altas de O<sub>2</sub> ( $\geq 50\%$ ) o si éstas aumentan  $>30\%$  del valor inicial por un elevado riesgo de presentar hipertensión pulmonar neonatal.

#### 2.3.1.2. Fase de mantenimiento

Tras alcanzar la temperatura diana, el objetivo es mantenerla evitando oscilaciones importantes. La duración de la hipotermia debe ser de al menos 72h. Durante esta fase, si la temperatura es oscilante o existen signos de estrés térmico (escalofríos, FC  $\geq 120$ lpm, mayores necesidades de O<sub>2</sub>) puede ser necesaria la sedación. Existe evidencia de que la capacidad neuroprotectora de la hipotermia disminuye si no se asocia a una adecuada sedación, e incluso se plantea un efecto terapéutico neuroprotector el uso de la sedación per se.<sup>73</sup> En cualquier caso es razonable utilizar sedación en los RN con EHI y tratamiento con hipotermia que presenten disconfort.

Debemos considerar reducir el enfriamiento cuando disminuye la frecuencia cardiaca  $<80$  lpm, existe un aumento de necesidades de O<sub>2</sub> de más del 30% de la situación previa, si existe coagulopatía o trombocitopenia grave.

### 2.3.1.3. Fase de recalentamiento

El recalentamiento debe producirse lentamente en 6-12 horas a una velocidad de 0,2-0,5 °C por hora.

El recalentamiento es una etapa crítica, especialmente para niños con EHI grave, en la que fácilmente puede producirse discordancias entre el aporte y la demanda de oxígeno cerebral.<sup>74</sup> Con el aumento de temperatura, se incrementa el metabolismo cerebral, el consumo de oxígeno y la glucosa y con ello, un mayor riesgo de convulsiones.<sup>75</sup>

Es frecuente que estas convulsiones sean subclínicas y se detecten mediante la monitorización continua con el aEEG. Puede ser que sea necesario enlentecer el recalentamiento si las crisis son rebeldes al tratamiento.<sup>76</sup> Aún falta evidencia para afirmar que las crisis convulsivas son lesivas por sí mismas, pero los estudios experimentales indican que las crisis tras una agresión hipóxico-isquémica incrementan la lesión neurológica.<sup>77</sup> En la fase de recalentamiento puede producirse hipotensión arterial secundaria a la vasodilatación producida por el aumento progresivo de la temperatura y un aumento de K<sup>+</sup> en sangre al salir de la célula que requiere monitorización estrecha de sus niveles y vigilancia electrocardiográfica.

### 2.3.2. MOMENTO DE INICIO

En estudios preclínicos, la HT ofrece la mayor eficacia cuando se inicia inmediatamente después de la hipoxia-isquemia, siempre durante el periodo de ventana terapéutica de las primeras 6 horas de vida.<sup>78</sup> Pero es posible que la duración de este periodo ventana sea menor a mayor gravedad de la agresión hipóxico-isquémica.<sup>27</sup>

En estudios clínicos parece que el momento en el que se inicia la HT se correlaciona con los desenlaces, siendo preferible iniciarla en las tres primeras horas de vida que posteriormente.<sup>54,79</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 diagnóstica y terapéutica tiempo-dependiente. Muchos RN requerirán iniciar la HT en el hospital de origen previo a su traslado a un hospital de referencia, lo que conlleva garantizar un adecuado traslado sin oscilaciones de la temperatura.<sup>64</sup> Sin embargo, en nuestro país, el enfriamiento durante el transporte sigue siendo exclusivamente pasivo, sin equipos servocontrolados.<sup>64, 80</sup> Pero lo más preocupante, es que con frecuencia no hay equipos asistenciales adecuadamente entrenados ni guías de estándares para el adecuado manejo de los pacientes durante el transporte.<sup>41</sup>

En aquellos hospitales donde no se dispone de protocolos ni equipo de HT servocontrolado, debe plantearse un descenso de temperatura de forma pasiva hasta 33-34°C, intentando evitar las oscilaciones y trasladarlo lo antes posible a su hospital de referencia.

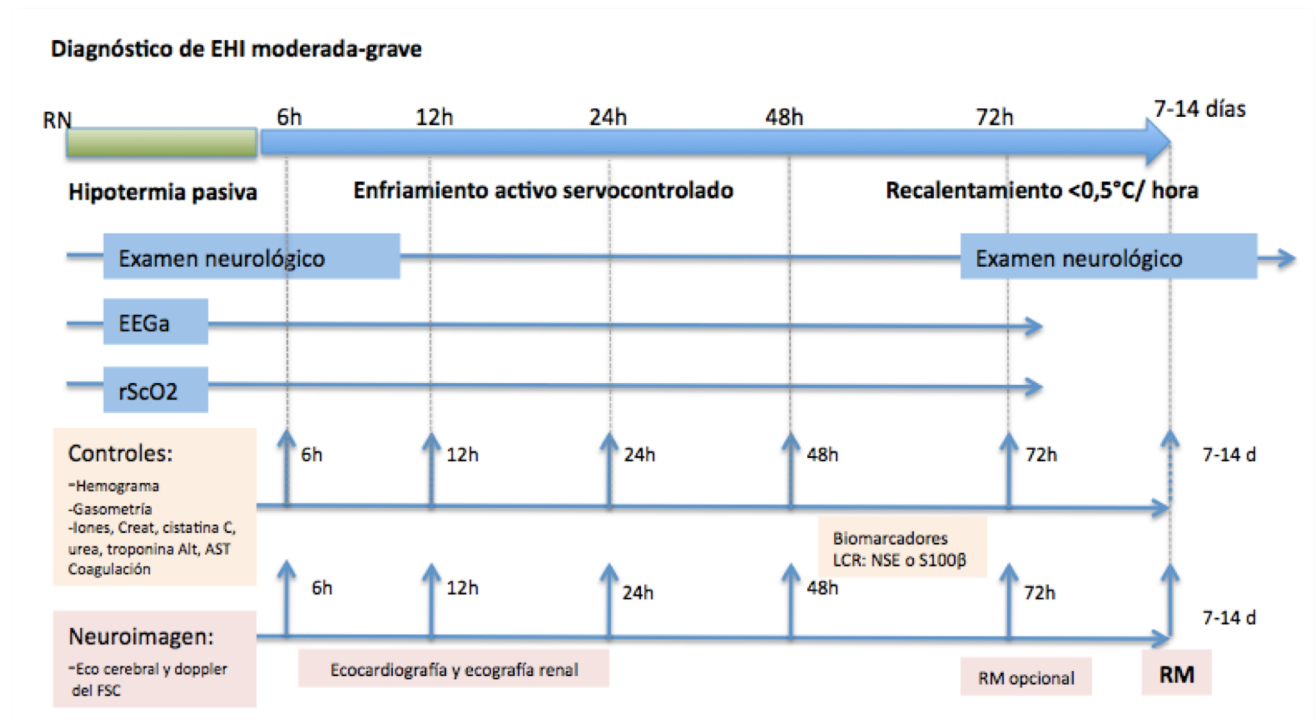
Justo antes de iniciar el traslado del paciente debería realizarse un chequeo "básico" en el hospital de origen que incluya una gasometría, glucemia, y monitorización FC, FR, TA y temperatura. El equipo de transporte debe vigilar durante el traslado los factores agravantes del daño hipóxico isquémico y convendría mantener una comunicación fluida con el hospital de referencia.

### 2.3.3. VIGILANCIA DE LA REPERCUSIÓN NEUROLÓGICA Y SISTÉMICA

Durante el tratamiento con HT, será necesario monitorizar la evolución de la disfunción neurológica y la sistémica. Para ello utilizamos diversas herramientas de monitorización, así como la determinación de parámetros analíticos repetidos de forma secuencial (Figura 8).

Por otro lado, aunque no hay evidencia de que la HT modifique la disfunción multiorgánica asociada a la EHI, el descenso de la temperatura corporal lleva consigo unos efectos sistémicos y metabólicos que hay que tener en cuenta.

Figura 8. Monitorización y vigilancia de la encefalopatía y la afectación multisistémica



### 2.3.3.1. Monitorización de la disfunción neurológica

La monitorización de la disfunción neurológica la realizamos desde diferentes prismas que podemos resumir en:



1. El examen neurológico. La graduación con escalas nos permite caracterizar la evolución de la disfunción neurológica
2. El aEEG. Nos permite valorar la actividad de fondo y la presencia de crisis.
3. La oximetría cerebral. Nos permite estimar la oxigenación cerebral
4. La ultrasonografía-doppler cerebral. Nos permite detectar daño estructural y cambios hemodinámicos a través de la medición del FSC (velocidades e índices)
5. Resonancia magnética cerebral. Deben utilizarse secuencias de difusión y espectroscopia para obtener información adecuada del daño en los primeros días de vida.
6. Biomarcadores. La elevación de enolasa neuronal específica entre las 12 y 72 horas es un marcador útil para establecer la gravedad del daño isquémico

Es por ello que aquellos centros que ofrezcan asistencia a los RN con EHI no sólo deben poder ofrecer el tratamiento con TH con seguridad, sino que además deberían disponer del entrenamiento adecuado en estas herramientas. De todas ellas, hay dos que permiten la monitorización continua del estado neurológico: el aEEG y la oximetría cerebral.

### 2.3.3.2. Monitorización de la disfunción sistémica

La gran mayoría de los pacientes presentarán una disfunción de gravedad variable de múltiples órganos como parte del espectro de las alteraciones asociadas a la agresión hipóxico-isquémica. Habitualmente, cuanto más grave es la EHI, mayor será el número de órganos afectados y más grave su disfunción.<sup>63, 81</sup> (Tabla 9)

Tabla 9. Repercusión sistémica asociada a la agresión hipóxico-isquémica

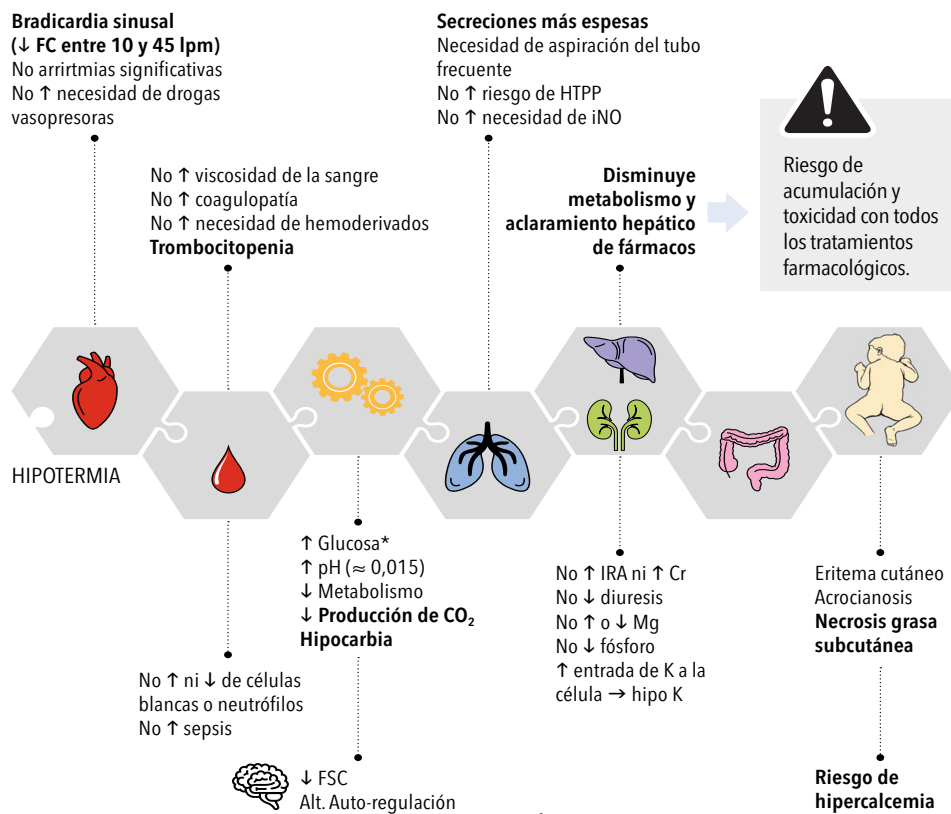
|  |                         | RESPIRATORIO   | CARDIOVASCULAR  | RENAL  | GASTROINTESTINA L-HEPÁTICO  | HEMATOLÓGICO  |
|--|-------------------------|--|---|--|---|---|
| <b>DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN EHI</b> | EHI MODERADA            | ≈35%   | ≈30%  | ≈20%   |   | ≈18%  |
|  | EHI GRAVE               | ≈90%   | ≈80%  | ≈50%   |   | ≈30%  |
|  | <b>Espectro clínico</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Insuficiencia respiratoria que necesita soporte</li> <li>•Hipertensión pulmonar</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipotensión</li> <li>•↓Contractilidad cardíaca</li> <li>•↓Gasto Cardíaco</li> <li>•Bradicardia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•↓Diuresis/ oliguria</li> <li>•IRA aguda</li> <li>•Hiponatremia</li> <li>•SIADH</li> <li>•Disfunción tubular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipoglucemia</li> <li>•Transaminasas (&gt;1000U/l)</li> <li>•Sangrado gástrico</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Trombocitopenia</li> <li>•Coagulopatía</li> <li>•Sangrado activo ( pulmón y gastrointestinal lo más frecuente)</li> </ul> |

### 2.3.4. VIGILANCIA DE LAS COMPLICACIONES POTENCIALES DE LA HT

La HT es un tratamiento seguro cuando se realiza en unidades con unidades de intensivos neonatales, previo entrenamiento adecuado del equipo médico y de enfermería neonatal. Las complicaciones y efectos adversos motivados por esta terapia son infrecuentes y habitualmente se reducen a

bradicardia y plaquetopenia, normalmente de carácter leve. Sin embargo, existen otras potenciales repercusiones que se resumen en la Figura 9.

Figura 9. Potenciales complicaciones asociadas a la HT



Reproducida con autorización de Neurología Neonatal de un vistazo (García-Alix A, Arnáez J; 2022)

### 2.3.5. UTILIZACIÓN DE SEDOANALGESIA DURANTE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Aun cuando no está claro si la sedación, dirigida a mitigar el desconfort durante la HT, mejora la eficacia terapéutica, esta práctica se fundamenta en la observación de que el estrés y/o dolor parecen contrarrestar los beneficios de la HT en estudios preclínicos.<sup>82</sup>

En un estudio retrospectivo de RN con EHI, aquellos tratados con opioides presentaron menos daño en RM y mejor desenlace del neurodesarrollo a largo plazo.<sup>73</sup> En un ensayo clínico multicéntrico para comprobar la eficacia terapéutica de la HT, se apreció una mayor eficacia de la hipotermia frente a los

resultados de los ensayos clínicos previos (NNT 4 frente a 6-9) y esta observación se atribuyó a que todos los RN tratados con HT habían recibido sedación.<sup>83</sup>

Algunos aspectos no resueltos son la idoneidad y dosis del fármaco a utilizar, así como las herramientas para valorar el disconfort.

A la espera de disponer de más información se recomienda la sedación sistemática del neonato en HT, cuanto menos por razones éticas de reducir el disconfort y/o estrés inherente a la HT.<sup>84</sup>

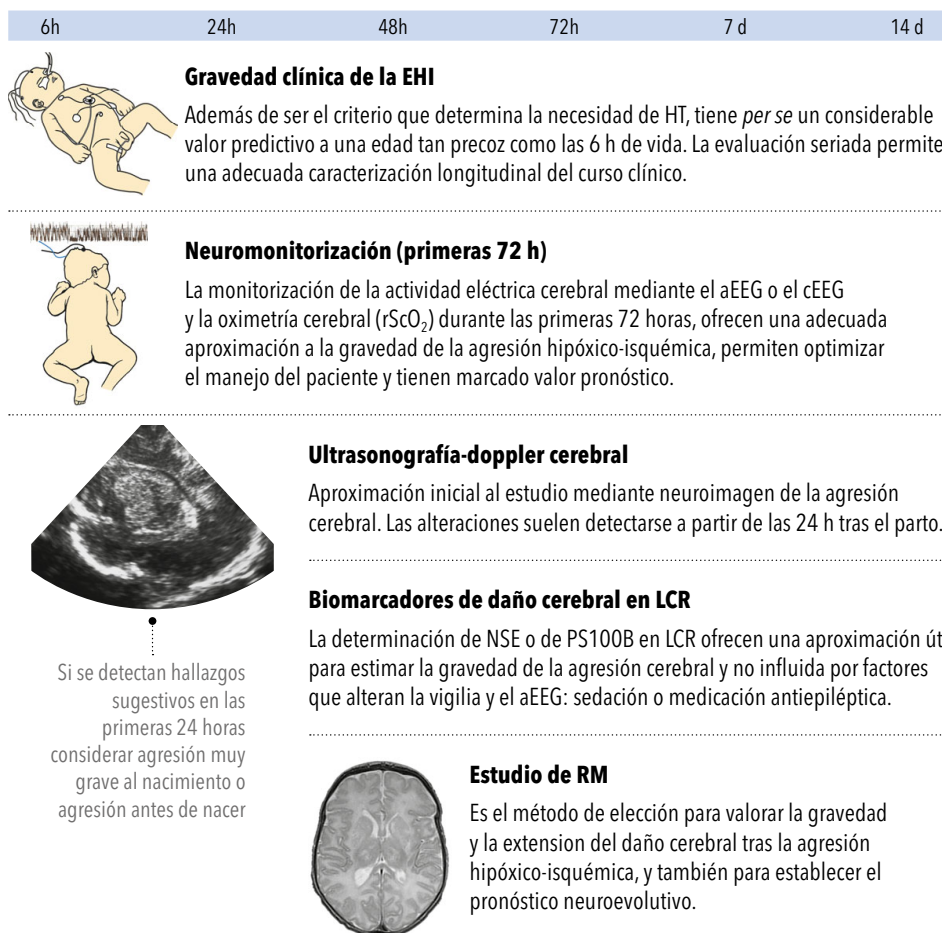
### 3. INFORMACIÓN PRONÓSTICA Y MORTALIDAD EN LA EHI

---

La mortalidad en la EHI está mayoritariamente asociada a procesos de AET, ya que la mayoría de los RN fallecen en los primeros días de vida debido a la retirada de soporte vital cuando se prevé un futuro muy comprometido.<sup>85</sup>

Los profesionales involucrados en la asistencia del RN 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 la supervivencia o discapacidad a largo plazo.<sup>86</sup> (Figura 10) 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 angustiosa de establecer el pronóstico en un estrecho marco temporal. Este marco temporal es clave para la toma de decisiones de adecuación del esfuerzo (AET) 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 han de realizarse en términos de exigencia y responsabilidad, y tras un análisis riguroso de la información pronóstica, conociendo sus fortalezas y debilidades (Tabla 10), junto con la incorporación de los valores de la familia.<sup>84, 87</sup>

Figura 10. Herramientas que aportan información pronóstica en el RN con EHI



Reproducida con autorización de Neurología Neonatal de un vistazo (García-Alix A, Arnáez J; 2022)

Tabla 10. Valor de la información pronóstica de las distintas herramientas en el RN con EHI

|                  | Primeras 6 horas de vida | 6 horas-3 días     | Después de los 3 días |
|------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| Examen clínico   | +++                      | ++                 | +++                   |
| aEEG             | ++                       | +++                | +                     |
| EEG convencional | +                        | ++                 | ++                    |
| Oximetría        | ++                       | +++ (primeras 48h) | ++                    |
| Neurobioquímica  | -                        | +++                | +                     |
| RM               | -                        | ++                 | +++                   |

## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

# 1. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE LA EHI, DE SU GRAVEDAD Y MORTALIDAD EN LA ERA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

---

## 1.1. Justificación

La incidencia de la EHI es desigual en el mundo, con las tasas más altas en países pobres en recursos en los que se estima que hasta un 25% de los recién nacidos y un 8% de todas las muertes en menores de 5 años se relacionan con asfixia alrededor del nacimiento.<sup>88</sup> En los países desarrollados las estimaciones sobre la magnitud del problema difieren en la literatura científica donde la incidencia se refleja de forma variable, oscilando desde 1 a 4 por cada 1000 recién nacidos vivos.<sup>4</sup>

Por otro lado, desde la introducción de la HT el número de centros que ofrecen este tratamiento han ido en aumento,<sup>89, 90</sup> y el número de pacientes tratados en cada centro es cada vez menor. Se desconoce si esto pudiera tener relación con un mayor número de centros que atienden a estos RN y/o bien a un descenso de la incidencia de RN con EHI a lo largo de los años. No existen apenas datos epidemiológicos sobre la evolución de estas tasas en la era de la HT.

Por otro lado, se desconoce si la gravedad de los RN con EHI significativa (moderada-grave) se ha modificado en los últimos años, ya que la sensación a tenor de la experiencia de los niños tratados es que la gravedad de la EHI ha disminuido hacia una mayor proporción de RN con EHI moderada vs grave. Así mismo, algunos centros señalan mejores resultados en mortalidad que en los primeros ensayos clínicos.<sup>5, 91</sup>

## 1.2. Hipótesis

1.2.1. La incidencia de la EHI moderada-grave ha ido en descenso en los últimos años, con menor proporción de RN con EHI grave vs moderada.

1.2.2. La mortalidad asociada a la EHI moderada-grave se ha modificado en los últimos años.



### 1.3. Objetivo/s

#### 1.3.1. PRINCIPALES

1.3.1.1. Conocer si la incidencia de EHI moderada-grave se ha modificado desde la implantación de la HT en 2010 en las Comunidades autónomas de Castilla y León y la Rioja.

1.3.1.2. Conocer si ha habido variación en la gravedad de la EHI a lo largo de los años en la cohorte de RN señalada en el punto anterior.

1.3.1.3. Examinar si ha habido cambios en la proporción de muertes neonatales en la cohorte de RN con EHI moderada-grave en el periodo de estudio del apartado anterior.

## 2. DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HT

---

### 2.1. Justificación

En la última década, numerosas sociedades pediátricas han elaborado guías y recomendaciones para ayudar en la implementación de la HT en el RN con EHI.<sup>92-95</sup> Sin embargo, su aplicación ha sido dispar en nuestro entorno,<sup>89, 96-99</sup> con diferencias incluso entre regiones de un mismo país.<sup>7, 89, 100</sup>

Desde que en 2011 la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) publicase recomendaciones para facilitar su aplicación clínica,<sup>8</sup> el número de centros en España que ofrecen HT ha venido incrementándose, si bien un estudio alertó que su aplicación era dispar entre regiones, y que existían aspectos de mejora.<sup>7, 101</sup> Sin embargo, al contrario que otros países,<sup>89, 96, 97, 100</sup> no existen datos poblacionales publicados en España que examinen los estándares de aplicación de esta terapia en orden a auditar la calidad asistencial de los programas.<sup>102</sup>

## **2.2. Hipótesis**

La implementación de la HT en una región española en la que existe un programa de atención al RN con asfixia perinatal es satisfactoria, sin excluir la posibilidad de diferencias entre centros.

## **2.3. Objetivo/s**

### **2.3.1. PRINCIPALES**

2.3.1.1. Conocer la adherencia a los estándares de manejo de los RN con EHI moderada y grave durante el tratamiento con HT desde su implantación en las Comunidades Autónomas de Castilla y León y la Rioja.

2.3.1.2. Examinar diferencias en la aplicación de la HT entre centros y según la gravedad de la EHI.

### **2.3.2. SECUNDARIOS**

En relación al objetivo principal 1

2.3.2.1. Manejo del apagado de las medidas de calentamiento en paritorio.

2.3.2.2. Edad de vida en alcanzar la temperatura diana y el inicio de la HT.

2.3.2.3. Duración del tratamiento, y en concreto de la fase de recalentamiento.

2.3.2.4. Necesidad de modificación de la temperatura diana durante la terapia o retirada de la misma.

2.3.2.5. Utilización de sedoanalgesia durante el tratamiento.

2.3.2.6. Nutrición durante el tratamiento.

2.3.2.7. Herramientas de neuromonitorización y estudios complementarios para evaluar la disfunción neurológica.

2.3.2.8. Complicaciones relacionadas con la terapia.

2.3.2.9. Incorporación de los padres en el vínculo con sus hijos durante la terapia.

2.3.2.10. Existencia de seguimiento después del alta hospitalaria.

En relación al objetivo principal 2:

2.3.2.11. Diferencias entre los pacientes que nacen en hospitales con HT y aquellos que precisan traslado.

2.3.2.12. Diferencias entre los pacientes con EHI moderada y grave.

2.3.2.13. Diferencias entre los centros que realizan hipotermia terapéutica

### **3. UTILIZACIÓN DE LA ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL EN LA ASISTENCIA AL RN CON EHI DURANTE EL TRATAMIENTO CON HT**

---

#### **3.1. Justificación**

Entre otros, el abordaje terapéutico de la situación sistémico-circulatoria del paciente con EHI ha adquirido especial relevancia en los últimos años. Esto se debe a que los métodos indirectos más habituales para monitorizar la hemodinámica neonatal (FC, TA; ECG, enzimas cardíacas) son insuficientes para reconocer adecuadamente la situación fisiopatológica, que es compleja, variable y habitualmente poco predecible.

La ecocardiografía funcional neonatal (EcoFN) sirve de guía al neonatólogo en el reconocimiento del compromiso hemodinámico secundario al insulto hipóxico isquémico y/o al tratamiento con HT y posiblemente ayude a mejorar el pronóstico a corto y largo plazo.<sup>103</sup> El mayor rendimiento de esta técnica se obtiene mediante una adecuada valoración de sus hallazgos dentro del contexto clínico del

paciente y no sustituye a la valoración estructural realizada por el cardiólogo.<sup>104</sup> A pesar del interés por la utilización de la ECoFN, no existen programas de entrenamiento diseñados específicamente para neonatólogos y tampoco se conoce en qué medida se está utilizando esta técnica de imagen en las unidades neonatales.

### **3.2. Hipótesis**

La utilización en España de la ecocardiografía funcional en el recién nacido con EHI es dispar, y en general su uso está poco extendido.

### **3.3. Objetivo/s**

#### **3.3.1. PRINCIPAL**

Examinar el grado de utilización de la ecocardiografía funcional en las Unidades Neonatales españolas que atienden a recién nacidos con EHI que reciben tratamiento con HT.

#### **3.3.2. SECUNDARIOS**

3.3.2.1. Conocer si existen profesionales entrenados en la realización de EcoFN y las necesidades formativas de los centros en esta herramienta.

3.3.2.2. Conocer si se utiliza de forma rutinaria la EcoFN en la valoración del RN con EHI.

## **MÉTODOLÓGÍA**

La metodología ha dependido de cada uno de los objetivos planteados. Señalamos a continuación el tipo de estudio realizado para cada uno de los objetivos de esta tesis, pero remitimos al lector al artículo original para conocer los detalles del material y métodos utilizados en cada caso (ANEXO X).

### **1. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE LA EHI Y DE SU GRAVEDAD Y MORTALIDAD EN LA ERA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA**

---

Estudio transversal multicéntrico de todos los recién nacidos  $\geq 35$  semanas de edad gestacional diagnosticados de EHI moderada-grave dentro de las primeras 6 h de vida en una extensa región de España (Comunidades Autónomas de Castilla y León y la Rioja) entre los años 2011 y 2019, con el fin de detectar cambios de tendencia a lo largo del tiempo en la incidencia anual, la gravedad de la afectación neurológica y multisistémica, y de la muerte neonatal causada por EHI.

### **2. DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA**

---

Estudio observacional de cohortes y multicéntrico dirigido a los recién nacidos  $\geq 35$  semanas de edad gestacional diagnosticados de EHI moderada-grave dentro de las primeras 6 h de vida y que han recibido HT desde su implantación en 2010 hasta el año 2019 en una región extensa española (Comunidades Autónomas de Castilla y León y la Rioja).

### **3. UTILIZACIÓN DE LA ECOCARDIO FUNCIONAL EN LA ASISTENCIA AL RN CON EHI DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA TERAPÉUTICA**

---

Estudio transversal nacional mediante un cuestionario enviado a las 57 unidades de nivel III que ofertaban el tratamiento con HT en España en el año 2015.

## RESULTADOS

## 1. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE LA EHI, DE SU GRAVEDAD Y MORTALIDAD EN LA ERA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

---

**Vega-Del-Val C, Arnáez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Benito M, Castañón L, Garcia-Alix A; IC-HIE Study Group. Temporal Trends in the Severity and Mortality of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Hypothermia. Neonatology. 2021;118(6):685-692. doi: 10.1159/000518654. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34535601.**

Factor de impacto: 4,03. Cuartil (Pediatrics, Perinatology and Child Health): Q1

Hubo 159.621 nacimientos en el periodo de estudio; 331 (0,21%) fueron mortinatos  $\geq$  35 semanas de edad gestacional. No se encontraron cambios de tendencia a lo largo del tiempo en la proporción de mortinatos. Hubo 146 RN con EHI: 102 (70%) tenían HIE moderada y 44 (30%) grave. Se observó un patrón de fondo de aEEG anormal en 115/134 lactantes (86%) durante las primeras 72 horas después del nacimiento. No se incluyeron en el estudio nueve lactantes que cumplían los criterios de exclusión: síndrome genético o malformaciones congénitas importantes (5), enfermedad neuromuscular (2), lesión medular (1) y accidente cerebrovascular isquémico arterial (1).

La tasa de incidencia anual de EHI de moderada a grave durante el periodo de estudio fue de 0,84 (IC 95%: 0,7-0,97) por cada 1.000 nacimientos: 0,58 (IC 95%: 0,47-0,69) y 0,25 (IC 95%: 0,18-0,33), para EHI moderada y grave, respectivamente. Se ofreció HT a 139/146 (95%), y la temperatura central objetivo de 33-34°C se alcanzó a una edad media de 3,5 horas de vida (IQR 1; 6). Siete lactantes no recibieron HT debido a su estado moribundo (1), a la inestabilidad para el transporte a un centro de referencia (4) y al diagnóstico tardío (2). No se recuperaron los datos relativos a la afectación sistémica de 6 lactantes trasladados a otra comunidad autónoma para la HT.

Encefalopatía hipóxico-isquémica y evolución neurológica



No se observaron cambios de tendencia a lo largo del tiempo para las tasas anuales de EHI de (moderada-grave) ( $\chi^2$  para la tendencia,  $p=0,8$ ), aunque el riesgo de EHI grave disminuyó durante el periodo de estudio (OR 0,91; IC 95%: 0,81-1,02) al mismo tiempo que la tasa de EHI moderada aumentó ligeramente (OR 1,1; IC 95%: 0,99-1,16). La proporción de casos con EHI grave en comparación con los casos moderados mostró una disminución media anual de 0,86 puntos (IC 95%: 0,75-0,98). (Tabla 1, Figura 1)

El análisis mostró una disminución anual no estadísticamente significativa en el número total de lactantes con EHI de moderada-grave hasta 2017 (APC -2,5%;  $p=0,4$ ), con un aumento a partir de 2017 (APC 41,7%;  $p=0,18$ ). La tasa de EHI moderada experimentó un ligero aumento hasta 2017 (APC 1,5%;  $p=0,76$ ), con un aumento más pronunciado de 2017 a 2019 (APC 57,1%;  $p=0,19$ ). Por el contrario, la EHI grave disminuyó hasta 2015 (APC -8,5%;  $p=0,39$ ), con una tendencia menos marcada a partir de 2015 (APC -3,9%;  $p=0,83$ ).

La aparición de RN con convulsiones clínicas y/o eléctricas mostró una tendencia decreciente durante el periodo de estudio, pasando del 56% en el periodo inicial al 28% en el periodo posterior ( $p=0,006$ ). El análisis ajustado teniendo en cuenta la gravedad de la EHI también mostró una tendencia de disminución estadísticamente significativa de los RN con convulsiones ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,04$ ), pero esto fue a expensas de los casos de EHI moderada (que pasó del 42% al 18%;  $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,06$ ), pero no del subgrupo grave ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,47$ ). (Tabla 1)

#### Tasas de mortalidad

Treinta y un RN con EHI de moderada-grave (21%; IC 95%: 14,6-27,8) murieron durante el periodo de estudio: 6/102 (6%; IC 95%: 1,3-10,5) tenían EHI moderada y 25/44 (57%; IC 95%: 42,2-71,5) EHI grave. (Tabla 1)

La mortalidad mostró un descenso no estadísticamente significativo a lo largo del periodo de estudio ( $\chi^2$  para la tendencia,  $p=0,4$ ) y no se encontraron puntos de cambio anuales: hubo un descenso del -18,2% hasta 2012 ( $p=0,7$ ), y del -2,2% de 2012 a 2019 ( $p=0,8$ ). No hubo diferencias en la tendencia de muerte en aquellos con EHI moderada ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,6$ ) y aquellos

con EHI grave ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,3$ ). (Tabla 1, Figura 1) Los recién nacidos con EHI grave tenían un mayor riesgo de muerte, ajustado por el año de nacimiento, en comparación con los que tenían EHI moderada: OR 21,8 (IC 95%: 7,7-62,5).

Del total de RN que fallecieron, veintiuno (68%) murieron tras la retirada del soporte vital en el contexto de las decisiones sobre el final de la vida: 2/6 (33%) RN con EHI moderada y 19/25 con EHI grave (76%). Las decisiones sobre el final de la vida en los hospitales participantes se consideran para aquellos pacientes con encefalopatía grave persistente (coma) en combinación con aEEG alterado grave persistente y hallazgos de neuroimagen graves (ecografías cerebrales y/o RM). No se observaron cambios de tendencia a lo largo del tiempo para las muertes relacionadas con las decisiones sobre el final de la vida en la cohorte general, ni entre sólo los que tenían EHI grave ( $\chi^2$  para la tendencia,  $p=0,8$ )

#### Disfunción sistémica de múltiples órganos

La gravedad del daño sistémico no mostró cambios durante el periodo de estudio ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,3$ ), ni para la cohorte de EHI moderada ni para la grave ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,6$ ). (Tabla 1, Figura 1) Los recién nacidos con EHI grave mostraron una puntuación media 3,3 veces mayor (IC 95%: 1,9-4,8) en comparación con los de EHI moderada.

#### VARIABLES PERINATALES Y OBSTÉTRICAS

Los recién nacidos con EHI grave presentaban un peor estado al nacer en comparación con los de EHI moderada, RR (IC 95%): 2,8 (1,2-6,4), 4,2 (1,4-12,8) y 4 (1,3-12,3), para  $pH \leq 7$ , puntuación de Ápgar a los 5 min  $\leq 5$  y necesidad de reanimación avanzada (intubación y/o compresiones torácicas), respectivamente. Asimismo, la presencia de estas tres variables perinatales alteradas ( $pH$ , puntuación de Ápgar y reanimación) se produjo 4 veces (IC 95%: 1,8-7,8) más frecuentemente en la EHI grave que en los casos moderados.

Los valores de  $pH$  aumentaron a lo largo del tiempo, pasando de una mediana de 6,84 (RIC 6,80-7,06) en el periodo 2010-2012 a 7,06 (6,86-7,23) en el periodo 2017-2019 ( $\chi^2$  para la tendencia,  $p=0,03$ ). Del mismo modo, las puntuaciones de Apgar a los 5 minutos fueron más altas ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,05$ ), y menos bebés necesitaron maniobras de reanimación avanzada ( $\chi^2$  de

tendencia,  $p=0,07$ ). Hubo más lactantes con las tres variables alteradas (pH, puntuación de Ápgar y reanimación) en el primer periodo en comparación con el último: 55% frente a 26% ( $\chi^2$  de tendencia,  $p=0,008$ ). (Tabla 2, Figura 1)

No se encontró ninguna asociación entre un mejor estado al nacer y menos casos diagnosticados de EHI grave a lo largo del tiempo. Mientras que un menor número de RN con EHI moderada tenía la combinación de  $\text{pH} \leq 7$ , puntuación de Ápgar a los 5 min  $\leq 5$  o necesidad de reanimación avanzada al nacer ( $\chi^2$  para la tendencia,  $p=0,03$ ), no se encontró ninguna tendencia temporal entre los casos con EHI grave. (Tabla 2, Figura 1)

Un mayor número de RN con EHI grave tuvieron una cardiotocografía alterada y necesitaron una cesárea de urgencia en comparación con los que tenían EHI moderada, RR (IC 95%): 3,3 (1,1-10,1) y 1,9 (1,1-3,5) respectivamente. En cuanto a las variables obstétricas, no encontramos cambios a lo largo del tiempo, excepto el evento centinela que disminuyó, tanto en los casos de EHI moderada como en los de EHI grave ( $p=0,037$ ). (Tabla 3)

No encontramos asociación entre las características perinatales y obstétricas y los cambios de tendencia de la muerte durante el periodo de estudio.

## TABLAS

**Tabla 1.** Tendencia temporal de la gravedad neurológica y sistémica durante el periodo de estudio (años)

|                      | Jul 2010-Dic<br>2012 | En 2013- Dic<br>2014 | En 2015- Dic<br>2016 | En 2017- Dic<br>2019 | TOTAL (Jul<br>2010 - Jul<br>2019) |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Nacimientos, n       | 50,036               | 36,030               | 34,318               | 39,237               | 159,621                           |
| RN con EHI, n        | 44                   | 35                   | 26                   | 41                   | 146                               |
| EHI moderada, n (%)  | 27 (61)              | 23 (66)              | 19 (74)              | 33 (81)              | 102 (70)                          |
| EHI grave, n (%)     | 17 (39)              | 12 (34)              | 7 (26)               | 8 (19)               | 44 (30)                           |
| Tasa global (IC 95%) | 0.88<br>(0.62-1.14)  | 0.97<br>(0.65-1.29)  | 0.76<br>(0.47-1.05)  | 1.04<br>(0.73-1.36)  | 0.91<br>(0.62-1.21)               |
| EHI moderada, n (%)  | 0.54                 | 0.64                 | 0.55                 | 0.84                 | 0.64                              |

|  |                     |                    |                    |                    |                               |
|--|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|
|  | (0.34-0.74)         | (0.38-0.9)         | (0.3-0.8)          | (0.55-1.13)        | (0.39-0.89)                   |
| EHI grave, n (%)                               | 0.34                | 0.33               | 0.2                | 0.2                | 0.27                          |
|  | (0.18-0.5)          | (0.14-0.52)        | (0.05-0.36)        | (0.06-0.35)        | (0.11-0.43)                   |
| RN con crisis clínicas y/o eléctricas, n/N (%) | 23/41 (56)          | 14/33 (42)         | 7/26 (27)          | 11/39 (28)         | 55/139 (40)                   |
| EHI moderada, n                                | 11/26 (42)          | 4/22 (18)          | 4/19 (21)          | 6/33 (18)          | 25/100 (25) <sup>a</sup>      |
| EHI grave, n                                   | 12/15 (80)          | 10/11 (91)         | 3/7 (43)           | 5/6 (83)           | 30/39 (77)                    |
| Score del daño sistémico                       |                     |                    |                    |                    |                               |
| EHI moderada, mediana (RIC)                    | 4.0<br>(2.0-5.5)    | 4.0<br>(1.8-9.0)   | 5.0<br>(2.0-7.0)   | 3.0<br>(2.0-6.0)   | 4.0<br>(2.0-6.0) <sup>a</sup> |
| Datos perdidos                                 | 2                   | 1                  | 0                  | 0                  | 3                             |
| EHI grave, mediana (RIC)                       | 6.5<br>(3.8-10.3)   | 6.0<br>(6.0-11.0)  | 10.0<br>(7.0-12.0) | 7.0<br>(3.0-11.8)  | 8.0<br>(4.8-11.0)             |
| Datos perdidos                                 | 3                   | 1                  | 0                  | 2                  | 6                             |
| Muertes, n                                     | 11                  | 7                  | 6                  | 7                  | 31                            |
| Proporción (IC 95%)                            | 25.0<br>(12.2-37.8) | 20.0<br>(6.8-33.3) | 23.1<br>(6.9-39.3) | 17.1<br>(5.6-28.6) | 21.2<br>(14.6-27.9)           |
| Muertes después de una decisión de AET, n (%)  | 8 (73)              | 3 (43)             | 5 (83)             | 5 (72)             | 21 (68)                       |

La tasa de incidencia de EHI se expresa como número por 1000 nacidos; las muertes se expresan como la proporción de casos respecto al total de nacidos con EHI.

AET: adecuación del esfuerzo terapéutico; Dic: Diciembre; En: Enero; EHI; encefalopatía hipóxico-isquémica; Jul: Julio; n: número; IC: intervalo de confianza. RIC: rango intercuartílico;

<sup>a</sup> P < 0.05 al comparar EHI grave vs moderada.

**Tabla 2.** Tendencia temporal de las variables perinatales durante el periodo de estudio.

|   | Jul 2010-Dic<br>2012 | En 2013- Dic<br>2014 | En 2015- Dec<br>2016 | En 2017- Jul<br>2019 | TOTAL (Jul<br>2010 - Jul<br>2019) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| pH cordón, mediana<br>(RIQ)   | 6.84<br>(6.8-7.06)   | 6.98<br>(6.86-7.2)   | 7.00<br>(6.81-7.18)  | 7.06<br>(6.86-7.23)  | 6.97<br>(6.80-7.18)               |
| pH cordón $\leq$ 7.00, n (%)  |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 12/18 (67)           | 8/15 (53)            | 5/15 (33)            | 13/30 (43)           | 38/78 (49) <sup>a</sup>           |
| EHI grave   | 9/11 (82)            | 5/7 (71)             | 5/5 (100)            | 3/5 (60)             | 22/28 (79)                        |
| Apgar score 5 min,<br>mediana (RIC)   | 3 (1-5)              | 4 (2-6)              | 4 (2.8-5.3)          | 4.5 (3-6)            | 4 (2-6)                           |
| Apgar score 5 min $\leq$ 5, n<br>(%)  |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 19/27 (70)           | 14/23 (61)           | 14/19 (74)           | 22/33 (67)           | 69/102 (68) <sup>a</sup>          |
| EHI grave   | 15/16 (94)           | 10/10 (100)          | 6/7 (86)             | 6/7 (86)             | 37/40 (93)                        |
| Reanimación avanzada, n<br>(%)  |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 20/27 (74)           | 16/23 (70)           | 14/19 (74)           | 20/33 (61)           | 70/102 (69) <sup>a</sup>          |
| EHI grave   | 15/16 (94)           | 11/11 (100)          | 6/7 (86)             | 5/6 (83)             | 37/40 (93)                        |
| pH cordón $\leq$ 7.00 y Apgar<br>score 5 min $\leq$ 5 y<br>reanimación avanzada |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 8/18 (44)            | 6/15 (40)            | 2/15 (13)            | 6/30 (20)            | 22/78 (28) <sup>a</sup>           |
| EHI grave   | 8/11 (73)            | 5/7 (71)             | 4/5 (80)             | 3/5 (60)             | 20/28 (71)                        |

Reanimación avanzada incluye intubación y/o masaje cardiaco.

Dic: Diciembre; En: Enero; EHI; encefalopatía hipóxico-isquémica; Jul: Julio; n: número; IC: intervalo de confianza. RN: recién nacido; RIC: rango intercuartílico.

<sup>a</sup> P <0.05 al comparar EHI grave vs moderada.

**Tabla 3.** Tendencia temporal de las variables obstétricas durante el periodo de estudio

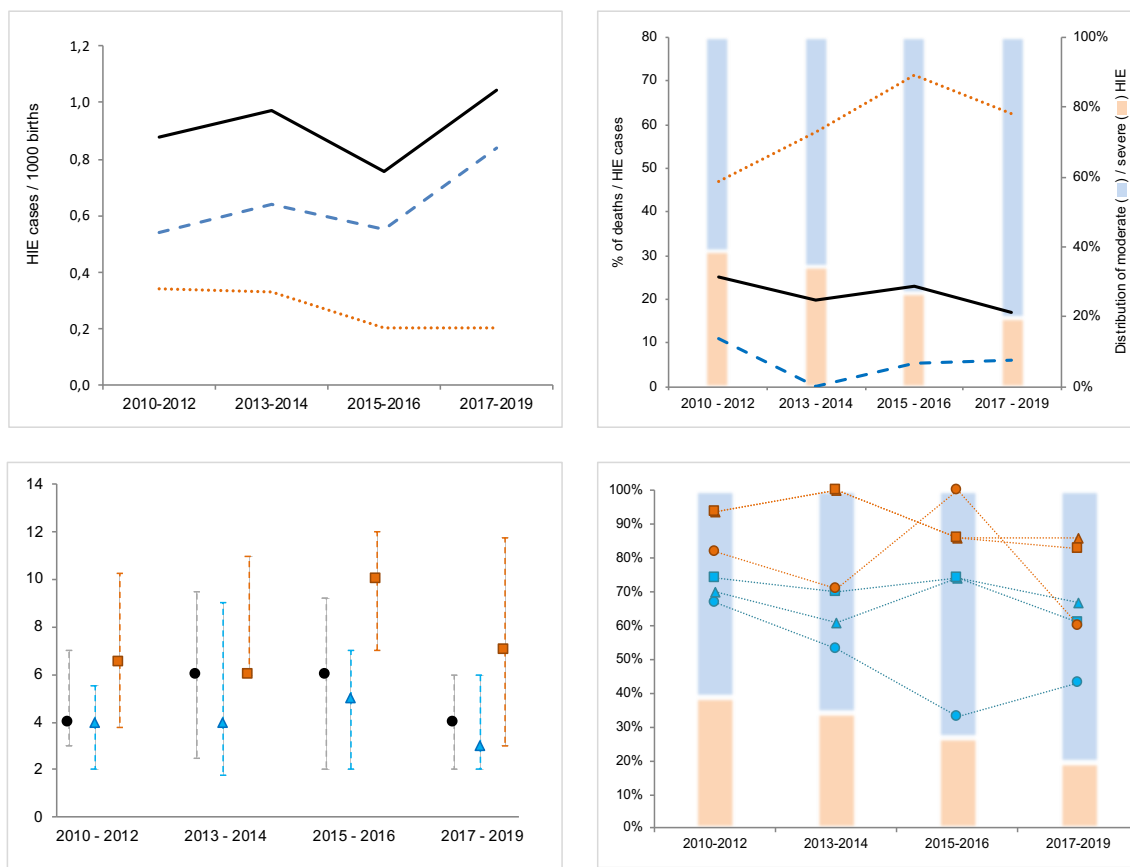
|   | Jul 2010-Dic<br>2012 | En 2013- Dic<br>2014 | En 2015- Dic<br>2016 | En 2017- Dic<br>2019 | TOTAL (Jul<br>2010 - Jul<br>2019) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| <b>Hipertensión y/o diabetes, n (%)</b>                   |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 5/27 (19)            | 4/23 (17)            | 5/19 (26)            | 10/33 (30)           | 24/102 (24) <sup>a</sup>          |
| EHI grave   | 0/17 (0)             | 3/12 (25)            | 1/7 (14)             | 0/8 (0)              | 4/44 (9)                          |
| <b>Evento centinela, n (%)</b>                            |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 11/25 (44)           | 7/23 (30)            | 6/19 (32)            | 8/33 (24)            | 32/100 (32)                       |
| EHI grave   | 7/17 (41)            | 6/12 (50)            | 2/7 (29)             | 1/8 (13)             | 16/44 (36)                        |
| <b>Registro cardiotocográfico alterado, n (%)</b>         |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 22/26 (85)           | 14/23 (61)           | 14/19 (74)           | 22/30 (73)           | 72/98 (73) <sup>a</sup>           |
| EHI grave   | 15/16 (94)           | 11/12 (92)           | 7/7 (100)            | 5/6 (83)             | 38/41 (93)                        |
| <b>Corioamnionitis, n (%)</b>                             |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 0/27                 | 2/23 (9)             | 1/19 (5)             | 0/33                 | 3/102 (3)                         |
| EHI grave   | 0/17                 | 0/12                 | 0/7                  | 1/8 (13)             | 1/44 (2)                          |
| <b>Rotura de membranas &gt; 12 h antes del nacimiento</b> |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 3/25 (12)            | 3/23 (13)            | 1/19 (5)             | 7/33 (21)            | 14/100 (14)                       |
| EHI grave   | 1/15 (7)             | 2/12 (17)            | 1/7 (14)             | 1/7 (14)             | 5/41 (12)                         |
| <b>Cesárea urgente, n (%)</b>                             |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 10/27 (37)           | 11/23 (48)           | 12/19 (63)           | 19/33 (58)           | 52/102 (51) <sup>a</sup>          |
| EHI grave   | 13/17 (76)           | 9/12 (75)            | 5/7 (71)             | 5/8 (63)             | 32/44 (73)                        |
| <b>Parto instrumental y/o cesárea urgente, n (%)</b>      |                      |                      |                      |                      |                                   |
| EHI moderada  | 20/27 (74)           | 14/23 (61)           | 16/19 (84)           | 27/33 (82)           | 77/102 (75)                       |
| EHI grave   | 16/17 (94)           | 11/12 (92)           | 6/7 (86)             | 6/8 (75)             | 39/44 (89)                        |

Dic: Diciembre; En: Enero; EHI; encefalopatía hipóxico-isquémica; Jul: Julio; n: número; IC: intervalo de confianza. RIC: rango intercuartílico

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos moderados vs graves en el tiempo para cada una de las variables analizadas, excepto para la presencia de evento centinela ( $p=0,037$ ).

<sup>a</sup>  $P < 0,05$  al comparar EHI grave vs moderada.

Figura 1. Cambios temporales en la incidencia de la EHI moderada a grave, la mortalidad neonatal, la gravedad de la afectación sistémica y las características perinatales (julio 2010 a julio 2019).



*Arriba a la izquierda:* tasa de incidencia acumulada expresada como número de RN con EHI por cada 1.000 nacimientos para la EHI moderada-grave (línea negra), EHI moderada (línea discontinua azul) y EHI grave (línea punteada naranja). *Arriba a la derecha:* mortalidad expresada como porcentaje de muertes por casos de EHI (la línea negra denota el total de muertes por EHI, la línea discontinua azul las muertes entre los casos de EHI moderada y la línea punteada naranja las de la cohorte de EHI grave; las barras verticales representan la distribución de la EHI moderada (azul) y la EHI grave (naranja). *Abajo a la izquierda:* puntuación de la gravedad del órgano sistémico expresada como mediana y rango intercuartílico de toda la cohorte de moderada a grave (puntos negros), grupo de EHI moderada (triángulos azules) y grupo de EHI grave (cuadrados naranjas). *Abajo a la derecha:* características perinatales al nacer expresadas como porcentaje de bebés con pH  $\leq 7$  (puntos), puntuación de Apgar a los 5 min  $\leq 5$  (triángulos) y necesidad de reanimación avanzada (cuadrados). El color azul indica los casos de EHI moderada y el naranja los de EHI grave; las barras verticales representan la distribución de la EHI moderada (azul) y la EHI grave (naranja).

Los rangos de 2010-2012 período de julio de 2010 a diciembre de 2012; 2017-2019 período de enero de 2017 a julio de 2019.

## 2. DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

---

**Vega-Del-Val C, Arnaez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Castañón L, Benito M, Garcia-Alix A; Grupo ARAHIP. Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica<sup>96</sup>. An Pediatr (Engl Ed). 2021 Sep 14;S1695-4033(21)00245-9. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2021.07.008. Epub ahead of print. PMID: 34535415.**

Factor de impacto: 1,5. Cuartil (Pediatrics, Perinatology and Child Health): Q3

Durante el periodo de estudio, 153 RN recibieron HT; siete RN no se incluyeron por no recibir HT. En el análisis de este estudio se excluyeron 14 RN que recibieron HT en el contexto de otra patología de base, y a 6 RN que recibieron HT en otra comunidad autónoma (C.C.A.A.) (Figura 1)

### 1. Características de la población de estudio

De los 133 RN incluidos, 96 RN (72%) se diagnosticaron de EHI moderada y 37 RN (28%) de EHI grave. Aquellos con EHI grave tuvieron peores datos perinatales, así como mayor frecuencia de crisis, aEEG patológico y afectación multiorgánica ( $p < 0,001$ ). Veintidós de los 28 RN (79%) fallecidos tuvieron EHI grave, y de ellos, el 86% lo hicieron en el contexto de decisiones de adecuación del esfuerzo terapéutico (AET). (Tabla 1 y 2)

### 2. Adherencia a los estándares según la guía de recomendaciones de la SENEo

En la figura 3 se resume la adherencia de los principales aspectos del manejo recogidos en este estudio acorde a la guía de recomendaciones de la SENEo. Se hace referencia además a dos aspectos que no se recogen en dicha guía: la monitorización con saturación de O<sub>2</sub> cerebral (rScO<sub>2</sub>) y la determinación de enolasa neuronal específica (ENE) en LCR.

#### 2.1. Aplicación del tratamiento con hipotermia



En el 84% de los RN se apagó el lecho de calor radiante en paritorio. La edad de inicio de la hipotermia corporal total servocontrolada (HT activa) fue de 5 horas de vida (RIC 3,3 a 6,3), con una mediana de 4 horas (RIC 1 a 6) en aquellos con EHI grave vs 5 horas (RIC 4 a 7) en los RN con EHI moderada ( $p=0,018$ ). Sin embargo, la temperatura diana central ( $33-34^{\circ}\text{C}$ ) se alcanzó a una edad de 3,5 horas (RIC 1 a 6), ya que el 72% y 56% de los RN con EHI grave y moderada, respectivamente, alcanzaron la  $T^a$  diana con las medidas pasivas iniciales, antes de iniciar la HT activa. (Tabla 3)

El 57% de los pacientes nació en uno de los hospitales con HT (intramuros), iniciándose en éstos la HT activa de forma más precoz que en los nacidos extramuros: mediana de 4 horas de vida (RIC 2 a 5) vs 6 horas (RIC 5 a 8);  $p<0,001$ . Ajustando por la gravedad de la EHI, los RN extramuros iniciaron la HT activa 3,3 horas más tarde de media (IC95% 2,5 a 4,1) que los intramuros. Sin embargo, no hubo diferencias entre extramuros e intramuros en la mediana de edad a la que alcanzaron la temperatura central diana: 3 horas de vida (RIC 1 a 5) vs 4 horas de vida (RIC 1 a 6) ( $p=0,21$ ), respectivamente.

Treinta y tres pacientes nacieron extramuros y requirieron traslado. La temperatura central a la llegada al hospital receptor en los que tuvieron EHI grave fue de  $33^{\circ}\text{C}$  de mediana (RIC 32,8 a 34) frente a  $34^{\circ}\text{C}$  (RIC 33 a 34,7) en los que tenían EHI moderada ( $p=0,04$ ). El sobreenfriamiento (temperatura  $<33^{\circ}\text{C}$ ) fue más frecuente en aquellos con EHI grave vs aquellos con EHI moderada: 6/19 (32%) vs 7/37 (19%);  $p=0,33$ .

## 2.2. Duración del tratamiento y complicaciones

El tratamiento con HT se completó en 125 (94%) de los pacientes, y el recalentamiento duró 10 horas de mediana (RIC 8 a 12), sin diferencias según el grado de EHI ( $p=0,57$ ). En 27 (20%) de los 133 pacientes fue preciso incrementar la temperatura diana por hipertensión pulmonar, coagulopatía, y/o shock hemodinámico; con mayor frecuencia en los RN con EHI grave ( $p=0,008$ ). De ellos, se llegó a retirar completamente la HT en 8 de los 27 RN antes de cumplir las 72 horas. (Tabla 3)

Dos niños tuvieron necrosis grasa subcutánea. Se utilizó antibioterapia en todos menos en un RN, incluyéndose un aminoglucósido como parte del tratamiento en 114 (86%). Seis pacientes (5%) presentaron sepsis precoz con hemocultivo positivo. Durante la HT, el 61% de los RN recibieron nutrición parenteral, y el 10% enteral (11/13 con enteral trófica).

### 2.3. Utilización de sedoanalgesia

El 96% de los pacientes recibió sedoanalgesia; el 47% en perfusión. La sedación más utilizada fue la combinación de opiáceo y midazolam en el 53%, seguido de fentanilo en monoterapia (41%). De los 5 niños que no recibieron sedoanalgesia, cuatro tuvieron EHI grave. Todos los pacientes menos uno (127/128) precisaron soporte respiratorio, de los cuáles 121 (94%) tuvieron ventilación mecánica. (Tabla 3)

### 2.4. Estudios complementarios para evaluar la afectación neurológica

Todos los pacientes fueron monitorizados con aEEG y el 72% con rScO<sub>2</sub>. La RM se realizó en el 80% de los pacientes; en el 94% de los que tuvieron EHI moderada y en el 46% de los RN con EHI grave ( $p < 0.001$ ). La mediana de edad de realización fue de 11 días (RIC 8 a 15). De los 22 que fallecieron, solo en tres se realizó RM.

En el 42% de los RN se determinó ENE en LCR durante la HT, estando el resultado disponible antes de las 24 horas sólo en 7 de los 56 pacientes.

## 3. Diferencias entre los hospitales participantes en el estudio

El número de RN tratados fue diferente entre hospitales. (ver artículo en ANEXO - Tablas suplementarias 1 y 2) Aunque no encontramos diferencias en la edad de inicio de la HT activa, la mediana de edad a la que se alcanzó la temperatura central diana, varió entre 1 hora de vida (RIC 1 a 4) en el HUBU y 6,5 horas (RIC 1,3 a 7) en el CAULE ( $p = 0,001$ ). En este último, la mayoría de los pacientes alcanzó la temperatura diana una vez iniciado el enfriamiento activo (69%). Por el contrario, en el HUBU, el 77% de los RN alcanzaron la temperatura diana con medidas pasivas, antes de iniciar la HT activa. (Figura 2, Tabla suplementaria S2). Al considerar los

estudios complementarios encontramos variabilidad entre centros en la utilización de la rScO<sub>2</sub> y en la determinación de ENE. (Figura 3, Tabla suplementaria S2).

## TABLAS

Tabla 1. Características perinatales de la cohorte de estudio.

|                           | Total<br>N = 133  | EHI moderada<br>N = 96 | EHI grave<br>N = 37 | P     |
|---------------------------|-------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Extramuros                | 57/133 (43)       | 37/96 (39)             | 20/37 (54)          | 0,105 |
| Sexo, varón               | 81/133 (61)       | 62/96 (65)             | 19/37 (51)          | 0,161 |
| Edad gestacional, semanas | 39 (37; 40)       | 39 (37; 40)            | 39 (37; 40)         | 0,467 |
| Peso nacimiento, gramos   | 3117 (2675; 3460) | 3200 (2700; 3500)      | 3030 (2500; 3275)   | 0,036 |
| Parto eutócico            | 18/133 (14)       | 16/96 (17)             | 2/37 (5)            | 0,089 |
| Presentación cefálica     | 118/125 (94)      | 87/92 (95)             | 31/33 (94)          | 1,000 |
| Evento centinela          | 58/131 (44)       | 39/94 (41)             | 19/37 (51)          | 0,306 |
| Apgar 1 min <sup>a</sup>  | 2 (1; 3)          | 2 (1; 3)               | 0 (0; 1)            | 0,000 |
| Apgar 5 min <sup>b</sup>  | 4 (2; 6)          | 5 (3; 6)               | 2 (0; 4)            | 0,000 |
| Apgar 10 min <sup>c</sup> | 5 (4; 7)          | 6 (5; 8)               | 3 (2; 4)            | 0,000 |
| pH cordón <sup>d</sup>    | 6,97 (6,80; 7,18) | 7,02 (6,87; 7,20)      | 6,8 (6,79; 6,99)    | 0,001 |
| Reanimación avanzada      | 102/133 (77)      | 67/96 (70)             | 35/37 (95)          | 0,002 |

Hdv: horas de vida. Min: minutos. Reanimación avanzada: intubación y/o masaje cardiaco y/o fármacos

Las variables categóricas se expresan en n/N (%) y las variables continuas en mediana (rango intercuartil).

No se dispuso de datos de 1<sup>a</sup>, 1<sup>b</sup>, 27<sup>c</sup> y 31<sup>d</sup> pacientes.

Tabla 2. Características de la afectación neurológica y sistémica de la cohorte de estudio

|   | Total<br>N = 133 | EHI moderada<br>N = 96 | EHI grave<br>N = 37 | P     |
|---|------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Trazado aEEG patológico <sup>a</sup>              | 116/133 (87)     | 79/96 (82)             | 37/37 (100)         | 0,000 |
| Pre-inicio de hipotermia                          | 82/120 (68)      | 49/87 (56)             | 33/33 (100)         | 0,000 |
| Durante la hipotermia                             | 114/133 (96)     | 78/96 (81)             | 36/37 (97)          | 0,000 |
| Crisis clínicas y/o eléctricas                    | 50/133 (38)      | 22/96 (23)             | 28/37 (76)          | 0,000 |
| Pre-inicio de hipotermia                          | 29/133 (22)      | 14/96 (15)             | 15/37 (41)          | 0,001 |
| Durante la hipotermia                             | 38/133 (29)      | 16/96 (17)             | 22/37 (59)          | 0,000 |
| Afectación pulmonar                               | 81/133 (61)      | 52/96 (54)             | 29/37 (78)          | 0,010 |
| Hipertensión pulmonar<br>con uso de óxido nítrico | 18/133 (14)      | 12/96 (13)             | 6/37 (16)           | 0,575 |
| Ventilación mecánica                              | 126/133 (95)     | 89/96 (93)             | 37/37 (100)         | 0,190 |
| Uso de fármacos inotrópicos                       | 100/133 (75)     | 66/96 (69)             | 34/37 (92)          | 0,006 |
| Afectación renal                                  | 20/133 (15)      | 10/96 (10)             | 10/37 (27)          | 0,016 |
| Afectación hepática                               | 87/133 (65)      | 58/96 (60)             | 29/37 (78)          | 0,051 |
| Coagulopatía                                      | 61/133 (46)      | 32/96 (33)             | 29/37 (78)          | 0,000 |
| Trombocitopenia                                   | 27/133 (20)      | 17/96 (18)             | 10/37 (27)          | 0,231 |
| Afectación gastrointestinal                       | 16/133 (12)      | 8/96 (8)               | 8/37 (22)           | 0,070 |
| Sepsis  | 6/133 (5)        | 5/96 (5)               | 1/37 (3)            | 1,000 |
| Fallecimiento                                     | 28/133 (21)      | 6/96 (6)               | 22/37 (59)          | 0,000 |
| Edad fallecimiento, horas                         | 38 (20,5; 87,5)  | 61 (24; 227)           | 34 (19; 85,75)      | 0,372 |
| Adecuación esfuerzo<br>terapéutico                | 20/27 (74)       | 2/6 (33)               | 18/21 (86)          | 0,024 |

Las variables categóricas se expresan en n/N (%) y las variables continuas en mediana (rango intercuartil).

Definiciones. Afectación pulmonar: necesidad de O<sub>2</sub> suplementario y/o hipertensión pulmonar y/o utilización de óxido nítrico. Afectación renal: creatinina > 1,5mg/dl. Afectación hepática: hipertransaminasemia AST y/o ALT > 100U/L. Afectación gastrointestinal: hemorragia y/o enterocolitis necrotizante. Coagulopatía: parámetros de coagulación alterados que requiere trasfusión de plasma fresco congelado y/o factores de coagulación. Plaquetopenia: plaquetopenia que requiere trasfusión de plaquetas. Sepsis: infección con hemocultivo positivo.

<sup>a</sup> incluye patrón discontinuo, bajo voltaje, brote supresión o plano.

Tabla 3. Variables relacionadas con la aplicación del tratamiento con hipotermia.

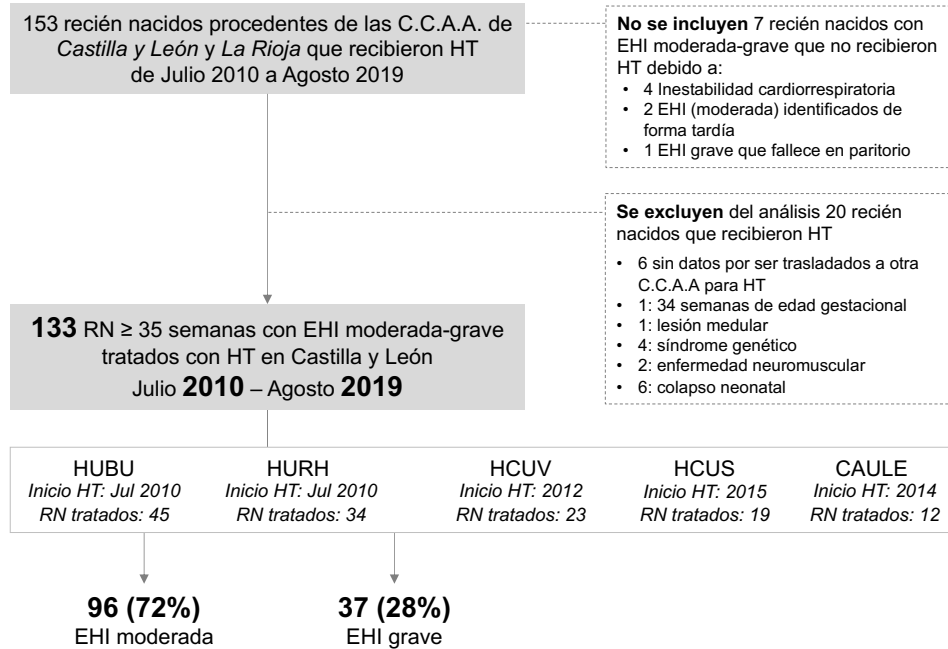
|  | Total<br>N= 133 | EHI moderada<br>N= 96 | EHI grave<br>N= 37 | P     |
|--|-----------------|-----------------------|--------------------|-------|
| Apagado de calor en paritorio                                  | 97/115 (84)     | 70/82 (85)            | 27/33 (82)         | 0,636 |
| Alcance de la Tª central diana (33-34°C) con hipotermia pasiva | 79/131 (60)     | 53/95 (56)            | 26/36 (72)         | 0,086 |
| Inicio de hipotermia activa, hdv                               | 5 (3,3; 6,3)    | 5 (4;7)               | 4 (1;6)            | 0,018 |
| Duración del recalentamiento, horas                            | 10 (8; 12)      | 9,5 (8;12)            | 10 (8; 10,5)       | 0,567 |
| Tª de llegada al hospital receptor (extramuros), °C            | 33 (33; 34,5)   | 34 (33; 34,6)         | 33 (32,8; 34)      | 0,036 |
| Modificación de la Tª diana                                    | 27/133 (20)     | 14/96 (15)            | 13/37 (35)         | 0,008 |
| 2ª a hipertensión pulmonar                                     | 5/133 (4)       | 5/96 (5)              | 0/37 (0)           |       |
| 2ª a coagulopatía refractaria                                  | 4/133 (3)       | 3/96 (3)              | 1/37 (3)           |       |
| 2ª a shock hemodinámico  | 6/133 (5)       | 3/96 (3)              | 3/37 (8)           |       |
| 2ª a varios de los anteriores                                  | 12/133 (9)      | 3/96 (3)              | 9/37 (24)          |       |
| Retirada de la HT antes de las 72 hdv                          | 8/133 (6)       | 7/96 (7)              | 1/37 (3)           | 0,442 |
| Sedación   | 128/133 (96)    | 95/96 (99)            | 33/37 (89)         | 0,021 |
| Bolos  | 7/133 (5)       | 5/96 (5)              | 2/37 (5)           |       |
| Perfusión  | 62/133 (47)     | 42/96 (44)            | 20/37 (54)         |       |
| Perfusión y bolos  | 59/133 (44)     | 48/96 (50)            | 11/37 (30)         |       |
| Fármacos   |                 |                       |                    |       |
| Fentanilo  | 54/133 (41)     | 38/96 (40)            | 16/37(43)          | 0,368 |
| Mórfico  | 1/133 (1)       | 1/96 (1)              | 0/37 (0)           |       |
| Fentanilo y mórfico  | 3/133 (2)       | 1/96 (1)              | 2/37 (5)           |       |
| Fentanilo y/o mórfico + midazolam                              | 70/133 (53)     | 55/96 (57)            | 15/37 (41)         |       |
| Nutrición parenteral   | 81/133 (61)     | 64/96 (67)            | 17/37 (46)         | 0,028 |
| Nutrición enteral  | 13/133 (10)     | 12/96 (13)            | 1/37 (3)           | 0,111 |
| Uso de antibióticos  | 132/133 (99)    | 95/96 (99)            | 37/37 (100)        | 1,000 |

Las variables categóricas se expresan en n (%) y las continuas en mediana (rango intercuartil).

Hdv; horas de vida; HT: hipotermia terapéutica activa; Tª: temperatura.

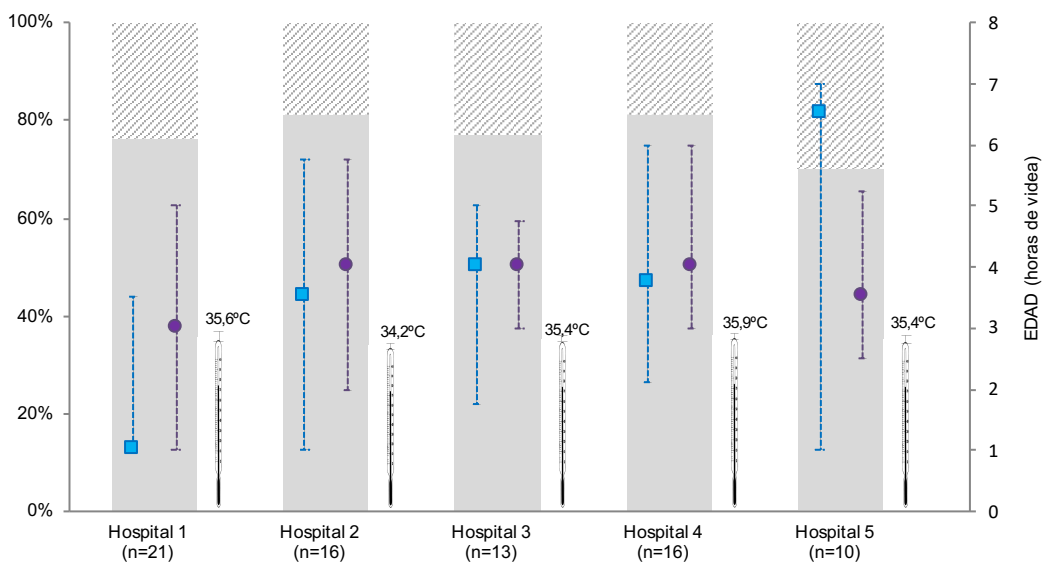
FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de inclusión y exclusión de los pacientes incluidos en el estudio



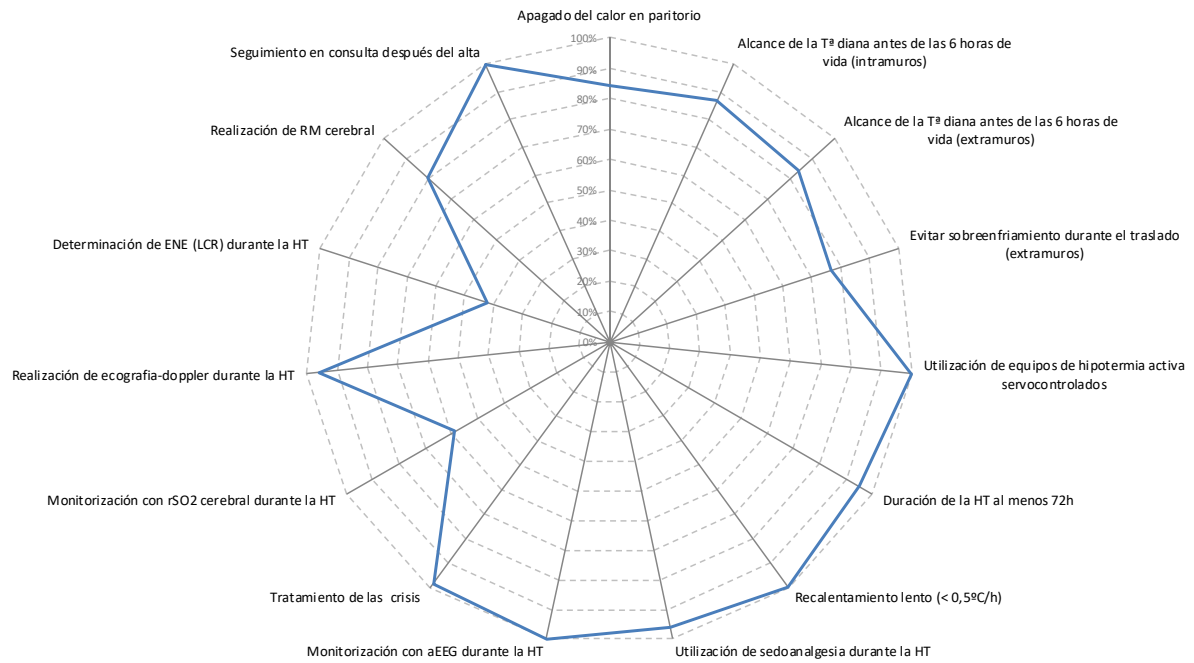
CAULE: complejo asistencial universitario de León; HCUS: hospital clínico universitario de Salamanca; HCUV: hospital clínico universitario de Valladolid; HUBU: hospital universitario de Burgos; HURH: hospital universitario Río Hortega de Valladolid.

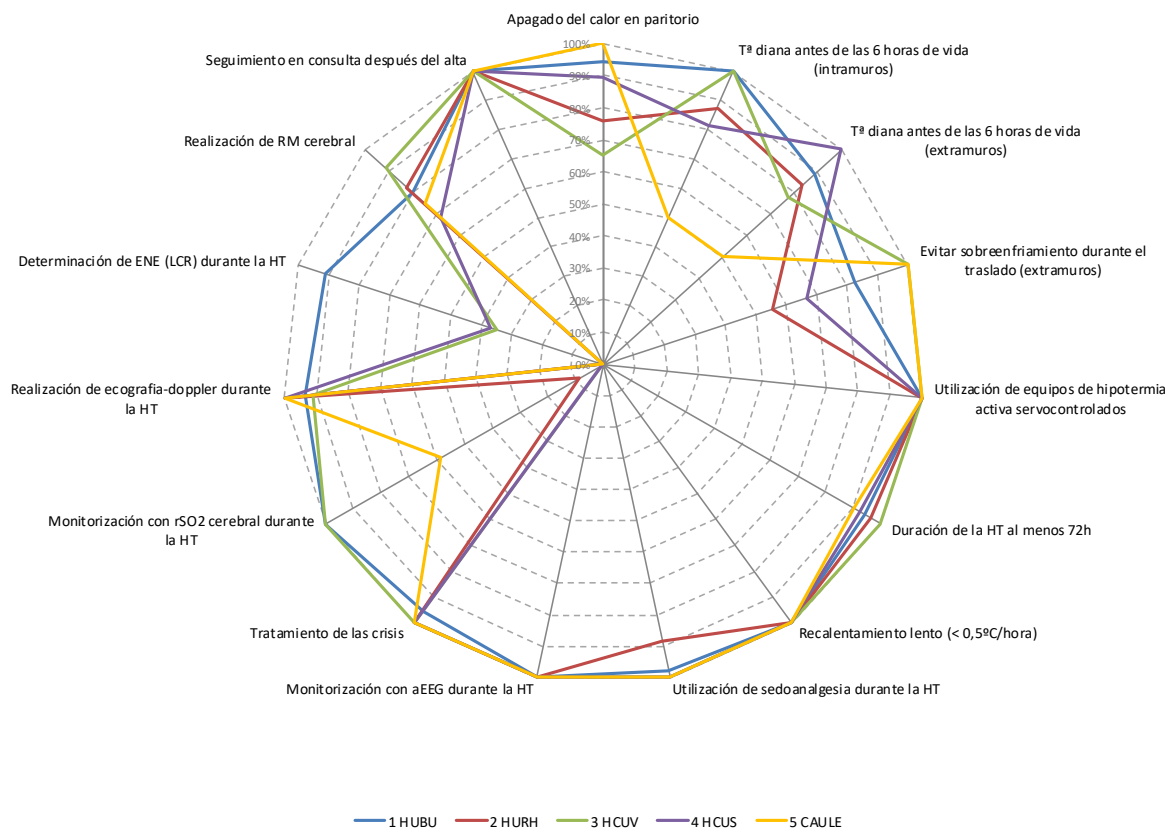
Figura 2. Características del inicio de la HT de los pacientes intramuros estratificados por hospital.



En la figura se muestran sólo los pacientes intramuros, para evitar el sesgo de la distribución asimétrica de intramuros-extramuros entre hospitales. Se representa la temperatura al ingreso (mediana) en la unidad neonatal una vez se traslada al recién nacido de paritorio (símbolo termómetro), la edad (mediana, rango intercuartílico) a la que se alcanza la temperatura diana central de 33-34°C (símbolo cuadrado azul), y a la edad a la que se inicia la hipotermia activa (símbolo círculo morado). Las barras representan la distribución de los RN en EHI moderada (gris sólido) y grave (gris rallado).

Figura 3. Características del manejo de los RN tratados con hipotermia incluidos en el estudio acorde a la guía de recomendaciones de la SENEo, de forma conjunta (A) y estratificado por hospital (B)





aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud. Eco-doppler: ecografía doppler cerebral. ENE en LCR: enolasa neuronal específica determinada en líquido cefalorraquídeo. HT: hipotermia terapéutica. rSO<sub>2</sub> cerebral: saturación regional de oxígeno cerebral.

En las características de “duración al menos 72h” y “duración del recalentamiento al menos 8h” no se incluyen los pacientes fallecidos antes de las 72 horas de vida, al igual que tampoco se incluyen los fallecidos en el “seguimiento en consulta”.



### 3. UTILIZACIÓN DE LA ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL EN LA ASISTENCIA AL RN CON EHI DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

*Vega-Del-Val C, Arnaez J, Garcia-Alix A. Use of neonatologist-performed echocardiography in the management of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy during therapeutic treatment: The Spanish registry. Resuscitation. 2019 Sep;142:28-29. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.06.286. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31283951*

Factor de impacto: 4,25. Cuartil (Emergency Medicine): Q1

Casi la mitad de los hospitales refirieron no disponer de profesionales con experiencia en ecografía cardiaca neonatal, lo que demuestra que el conocimiento sobre la ecocardiografía funcional neonatal (EcoFN) es claramente insuficiente. (Tabla 1) Asimismo, el 77% de los centros no realiza la EcoFN como parte del examen de los factores que pueden contribuir a influir en la evolución de la lesión neurológica del recién nacido, y ninguno de los hospitales refirió tener en cuenta la información de la la EcoFN en el pronóstico de muerte o discapacidad grave a largo plazo.

Tabla 1. Preguntas referidas a los RN diagnosticados de EHI tratados con HT en el hospital

|  | Muy<br>frecuentemente<br>o siempre | Frecuentemente | Casi nunca o<br>nunca |
|--|------------------------------------|----------------|-----------------------|
| 1. ¿Hay profesionales entrenados específicamente en ecocardiografía neonatal?  | 30 (57)                            | 16 (30)        | 7 (13)                |
| 2. ¿Realiza EcoFN para ayudar al manejo de la disfunción neurológica del RN con EHI?   | 13 (23)                            | 16 (29)        | 27 (48)               |
| 3. En la práctica clínica, ¿utiliza la información de la EcoFN para establecer el pronóstico de muerte o discapacidad grave? | 0                                  | 19 (34)        | 37 (66)               |

|  |   |                                       |                           |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------|
| 4. ¿Cómo juzgarías la experiencia en realizar e interpretar la EcoFN en tu hospital?   | Adecuada<br>18 (32)                         | Claramente<br>insuficiente<br>28 (50) | Suficiente<br>10 (18)     |
| 5. ¿Crees necesario mayor entrenamiento específico en realizar e interpretar la EcoFN? | Conveniente<br>pero prescindible<br>27 (47) | Muy necesario<br>24 (42)              | No<br>necesario<br>6 (11) |

EcoFN: ecocardiografía funcional neonatal

## **DISCUSIÓN**

## 1. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE LA EHI, DE SU GRAVEDAD Y MORTALIDAD EN LA ERA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

---

Los datos sobre la incidencia de la EHI son escasos en todo el mundo, probablemente debido tanto a la dificultad de obtener información de todos los hospitales en los que nacen RN con EHI, como a la de conseguir una determinación fiable de los casos debido a la falta de una definición uniforme de EHI.<sup>105</sup> Los datos sobre el grupo de EHI de moderada- grave son especialmente relevantes, ya que se acepta universalmente que la HT reduce las tasas de mortalidad y discapacidad en esta población específica.<sup>31</sup>

Los estudios publicados antes de la era de la HT informaban de una tendencia a la disminución de la incidencia de la EHI en los países industrializados, con tasas de incidencia en torno a 1-2 por cada 1.000 nacidos vivos.<sup>2, 3, 5, 106-110</sup> Sin embargo, hay muy pocos datos publicados sobre los cambios temporales de la HIE en la última década, cuando se hizo obligatoria la identificación precoz de los candidatos a recibir TH.<sup>90, 100, 111</sup>

Hasta donde sabemos, sólo dos estudios han analizado las tendencias temporales en la proporción de grados de EHI de moderada a grave a lo largo del tiempo. Kracer y colaboradores<sup>100</sup> no informaron de ningún cambio de tendencia en los RN incluidos diagnosticados de EHI utilizando los datos de 2010-2012 vinculados a la *California Perinatal Quality Care Collaborative* y al *California Perinatal Transport System*. Hage y colaboradores, en un estudio de cohorte retrospectivo publicado recientemente mostraron una disminución de los casos de EHI moderada y grave sometidos a HT entre 2010 y 2017.<sup>111</sup>

Se ha sugerido que los RN incluidos en los programas de TH podrían estar menos gravemente afectados a lo largo del tiempo,<sup>89, 111</sup> posiblemente debido a una mayor detección de RN con EHI moderada, así como a un mayor porcentaje de recién nacidos enfriados con EHI leve.<sup>100, 111-113</sup> Aunque no estamos seguros de que los bebés con EHI leve pudieran haber sido clasificados erróneamente en nuestro estudio, creemos que esto podría haber ocurrido en un pequeño porcentaje. Nuestro estudio

tiene la ventaja de incluir a los RN que cumplían los requisitos a lo largo de un programa prospectivo con criterios operativos comunes,<sup>6</sup> y también el uso de una escala homogénea, centrada en el reconocimiento de la alteración del estado de alerta, que ha demostrado ser el elemento clave para discriminar entre la EHI leve y la moderada.<sup>62</sup>

Nuestros datos apoyan la hipótesis de que la gravedad de la EHI está disminuyendo, aunque el número total de RN con EHI de moderada-grave parece haberse mantenido estable. Este estado neurológico menos grave también se ve respaldado por la menor proporción de lactantes que desarrollaron convulsiones a lo largo del tiempo, como también se ha observado en otros lugares.<sup>89,</sup>

111

En consonancia con esta tendencia hacia una menor gravedad de la EHI, observamos una mayor proporción de RN con un estado perinatal menos grave a lo largo del tiempo.<sup>89</sup> Sin embargo, aunque confirmamos que un estado más grave al nacer está relacionado con una clasificación de EHI más grave, no pudimos encontrar cambios relevantes a lo largo del tiempo en la cohorte de EHI grave, ya que las tendencias temporales hacia un estado perinatal menos grave estaban relacionadas principalmente con los casos de EHI moderada. A partir de nuestros datos no se puede establecer si esta menor gravedad de la EHI indica una mejora en el manejo obstétrico a lo largo del tiempo, ya que no encontramos una relación entre los cambios de tendencia en las características obstétricas de la cohorte de EHI y la gravedad neurológica durante el periodo de estudio.

Nuestro porcentaje global del 21% de muertes es muy similar a la tasa estimada de alrededor del 15-20% en otras series.<sup>89, 96, 112, 114</sup> Sin embargo, en nuestro estudio, el porcentaje de muertes se refiere exclusivamente a la cohorte de RN con EHI de moderada-grave, mientras que en algunas series sólo se consideran los EHI enfriados, lo que facilita un sesgo, ya que pueden incluirse RN con EHI leve o, por el contrario, los que no reciben TH.<sup>100, 114</sup> A diferencia de lo que vimos con los casos de EHI grave a lo largo del tiempo, la proporción de muertes no mostró cambios de tendencia relevantes durante el periodo de estudio.

Además, no encontramos una puntuación sistémica más grave, ni una relación entre las variables perinatales y las tasas de mortalidad durante el periodo de estudio. Esto podría explicarse por el hecho de que la mayoría de las muertes están relacionadas con decisiones AET que implican a RN con un estado neurológico muy grave, y muy pocos mueren por fallo orgánico sistémico.<sup>85</sup>

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Aunque la región implicada en nuestro estudio estaba incluida en un programa de cribado de la EHI, puede haber disparidad en la experiencia de los distintos centros en el diagnóstico y la categorización de la gravedad de la EHI, así como en el reconocimiento de las convulsiones clínicas o eléctricas.<sup>115</sup> Sin embargo, creemos que este enfoque específico en la identificación de la EHI en un entorno poblacional hace que este estudio sea único y más fiable que otros con mayores dificultades para comprobar la información contenida en las bases de datos. Por último, deberíamos haber obtenido información obstétrica y perinatal de todos los nacimientos, y no sólo de los diagnosticados de EHI, para establecer una relación con las tasas de incidencia y la gravedad de la EHI a lo largo del tiempo.

## 2. DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

---

Por primera vez se ofrecen datos poblacionales en España respecto a la adherencia a los estándares clínicos en el tratamiento con HT del RN con EHI. Se ofrece además, datos no bien reflejados en otras series, acerca de las características de los RN según la gravedad de la EHI moderada o grave.

Este estudio multicéntrico muestra que un elevado porcentaje de RN con EHI moderada-grave recibe HT, reflejando un acceso muy satisfactorio a esta terapia en esta región. Es probable que estos buenos datos, que mejoran el 86% referido en un estudio realizado en España para el periodo 2012-2013, estén en relación con la existencia de un programa en nuestra región dirigido a mejorar la identificación de los RN candidatos a recibir HT.<sup>6, 115</sup> Desconocemos si existen otros programas similares en nuestro país, pero su difusión puede favorecer la homogeneización de la atención que reciben estos RN.<sup>102, 116</sup>

### Alcanzar la temperatura diana antes de las 6 horas de vida

Un aspecto relevante de este estudio es la temprana edad a la que se alcanzó la temperatura diana de 33-34°C. Una mediana de 3,5 horas es inferior a la referida en los primeros ensayos clínicos y en otras series publicadas en los que la temperatura diana se alcanzó mayoritariamente después de las 4 horas de vida.<sup>51, 89, 97, 112, 117</sup> Esta precocidad, reiteradamente demandada como una estrategia potencial para mejorar los resultados de la HT, está favorecida por el programa de detección precoz de EHI en nuestro ámbito.<sup>51, 102, 118</sup>

El inicio de las medidas de enfriamiento ya en la sala de partos fue universal y acorde a las recomendaciones internacionales ILCOR.<sup>119</sup> Ello, junto con el inicio de medidas pasivas de enfriamiento en el hospital emisor y durante el transporte, explica que los pacientes nacidos extramuros alcanzasen la temperatura diana a una edad similar a los nacidos intramuros, a pesar de que la HT activa se iniciase en el hospital receptor más tarde.<sup>112</sup> Es necesario, sin embargo, un control

estricto de la temperatura, como muestra el hecho que el 23% de los RN trasladados llegasen con sobreenfriamiento a pesar de existir un protocolo de recomendaciones para el transporte<sup>6</sup>. En la mayoría de las regiones españolas existen deficiencias tanto en la disponibilidad de un equipo de transporte neonatal especializado, así como de sistemas de enfriamiento servocontrolados para el traslado.<sup>120</sup>

Las recomendaciones internacionales, incluyendo la SENEo, recuerdan la importancia de hacer un recalentamiento lento cuando se necesite volver a la normotermia o al finalizar las 72 horas regladas de HT<sup>8</sup>. Nuestro estudio mostró que el recalentamiento es realizado lentamente, cumpliendo ampliamente con la recomendación de realizarlo a una velocidad inferior o igual a 0,5°C a la hora.<sup>8, 119</sup>

#### Sedación y neuromonitorización continua

La adherencia a los estándares establecidos fue muy satisfactoria en la utilización de la sedación y la neuromonitorización.

La sedoanalgesia fue utilizada en prácticamente todos los pacientes, y la gran mayoría precisó ventilación mecánica. Aunque en un porcentaje alto de los casos la necesidad del soporte respiratorio viene determinado por su patología de base, la necesidad de intubación fue señalado en la encuesta nacional como el inconveniente de ofrecer sedación a estos pacientes, por lo que sólo un 70% de centros refirieron utilizarla de forma habitual.<sup>101</sup> Un aspecto a resolver por lo tanto, es qué fármaco o qué combinación de ellos sería la más adecuada acorde a su farmacocinética en HT, con el objetivo de minimizar el disconfort evitando la depresión respiratoria.<sup>82</sup>

Por otro lado, la neuromonitorización fue ampliamente utilizada, principalmente el aEEG y, en menor grado, la rScO<sub>2</sub>. Aunque no existen recomendaciones firmes sobre la monitorización necesaria para el adecuado manejo de estos pacientes, en el caso del aEEG existe amplia evidencia de su utilidad para apoyar a la identificación de los pacientes con EHI, detectar crisis epilépticas, y establecer el pronóstico en los primeros tres días de vida.<sup>69, 121</sup> La utilidad de la rScO<sub>2</sub> en la EHI está aún por



establecer, si bien existe creciente evidencia de que aporta información valiosa sobre el balance de aporte y demanda de oxígeno cerebral y sobre el estado y evolución hemodinámica.<sup>122, 123</sup>

#### Estudios complementarios para establecer la extensión del daño neurológico

La RM aporta información objetiva sobre la gravedad del daño y posee un gran valor pronóstico<sup>124</sup>. Disponer de esta información es especialmente relevante en el marco temporal de los primeros días de vida, cuando pueden considerarse decisiones de redirección del cuidado curativo al paliativo en los pacientes más graves.<sup>125</sup> Aunque la realización de RM fue universal en los pacientes que sobrevivieron, sólo fue realizada en tres de los 22 pacientes con EHI grave que fallecieron. Dado que en la mayoría de estos pacientes (82%) hubo redirección de los cuidados, es claro que el estudio de RM no fue incluido mayoritariamente en el proceso de toma de decisiones. Este es un aspecto de mejora, así como considerar en este contexto la determinación de marcadores neurobioquímicos de daño como la ENE en LCR.<sup>126</sup>

Ambas herramientas son particularmente útiles en situaciones de incertidumbre pronóstica al no verse modificadas por la medicación sedante, como sí puede ocurrir con la clínica, el aEEG o la rScO<sub>2</sub>. Tienen como inconvenientes el traslado a la sala de radiología o la realización de una punción lumbar en pacientes graves e inestables, así como las limitaciones en muchos hospitales para disponer del resultado en el marco temporal adecuado.<sup>101</sup>

#### Nutrición enteral, antibioterapia y vínculo padres-RN en HT

En nuestra serie, la nutrición enteral sólo se utilizó en el 10% de los pacientes, hecho que contrasta con otros grupos.<sup>127</sup> Sin embargo, la evidencia disponible de cómo administrarla y en qué casos es escasa, aunque parece ser segura, y podría ayudar a adelantar la alimentación oral exclusiva y reducir el tiempo de estancia.<sup>127</sup>

La antibioterapia empírica se utilizó de forma universal en estos pacientes por el mayor riesgo de sepsis precoz.<sup>128</sup> Esta actitud es controvertida frente a la opción de monitorizar los parámetros analíticos e iniciar antibioterapia cuando existan indicios de sepsis, pero ha de tenerse en cuenta que

aquellos pueden modificarse por la propia asfixia.<sup>129</sup> Por otro lado, el alto uso de aminoglucósidos es preocupante por cuanto éstos han de utilizarse con cautela por el particular riesgo de toxicidad en los RN en HT.<sup>130</sup>

Solo el 6% los padres tuvieron a sus hijos en brazos durante el tratamiento. Se ha descrito estrés y sufrimiento en las familias de los RN que reciben HT, miedo a acercarse a ellos y a participar en sus cuidados.<sup>131</sup> Sin embargo, cuando los padres proporcionan cuidados básicos y de consuelo al RN con HT, experimentan bienestar, se sienten conectados con su hijo e incrementa su rol maternal-parental, siendo una práctica potencialmente segura.<sup>131, 132</sup>

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas es su naturaleza ambispectiva que condiciona incertidumbre sobre la precisión de los datos registrados en las historias clínicas. Así mismo, la experiencia entre centros en la graduación de la EHI pudo no ser del todo homogénea,<sup>115</sup> si bien creemos que la existencia de un programa dirigido a la identificación de EHI minimiza este sesgo potencial, y es una de las fortalezas del estudio.

### 3. UTILIZACIÓN DE LA ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL EN LA ASISTENCIA AL RN CON EHI DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

---

No existen series de otros países sobre el uso de la EcoFN como evaluación rutinaria en esta patología. Nuestro estudio en forma de encuesta presenta sin embargo la limitación de este tipo de estudios. Por otro lado, la realidad ha podido cambiar desde que se realizó el trabajo en el año 2015. Sin embargo, nuestros datos sugieren que hay margen de mejora en la evaluación del estado cardíaco del RN con EHI, dada la escasa utilización de esta herramienta en los hospitales españoles.

El conocimiento exhaustivo de los cambios fisiológicos que se producen en el RN con EHI, y las herramientas de evaluación a pie de cama en tiempo real, como la espectroscopia de infrarrojo cercano y la EcoFN como parte de la elaboración del cuadro clínico, son ayudas inestimables para la toma de decisiones terapéuticas; incluido (como el uso de cargas de volumen, dosis de inotrópicos o estrategias para modificar la resistencia vascular pulmonar).<sup>133</sup> e incluso en un futuro formar parte de las herramientas pronósticas al poder valorar el grado de distribución preferencial del flujo sistémico al cerebro y sus variaciones durante el tratamiento con HT.<sup>134, 135</sup>

Por ello se debería animar a los hospitales que deseen ofrecer un enfoque integral del RN con EHI a que formen a sus propios profesionales para que ofrezcan una evaluación de la EcoFN durante las 24 horas del día a esta población de alto riesgo.

## **CONCLUSIONES**

1. La incidencia anual de la EHI moderada-grave en el periodo 2010 – 2019 en una región amplia española está estabilizada en 1 por 1000 nacimientos, con una tendencia temporal hacia una disminución de los RN con EHI grave frente a aquellos con EHI moderada.
2. Aunque existe una disminución de la EHI grave, la mortalidad no ha mostrado una tendencia temporal al descenso a lo largo del periodo de estudio.
3. La accesibilidad a la hipotermia terapéutica en esta región española es muy satisfactoria, así como la precocidad en alcanzar la temperatura diana y la implementación de la terapia acorde a los estándares establecidos.
4. Existen aspectos de mejora en la aplicación del tratamiento con hipotermia en el recién nacido con EHI como son a) reducir las diferencias entre centros en la edad a la que se alcanza la temperatura diana; b) en aquellos con EHI grave, implementar el estudio de RM y de biomarcadores de daño en el intervalo temporal de la toma de decisiones sobre redirección del cuidado; c) reducir la utilización de aminoglucósidos; y d) mejorar la integración de la familia en los cuidados del RN con EHI en HT.
5. La utilización de la ecocardiografía funcional en el manejo del neonato con EHI es muy heterogénea en los hospitales españoles que realizan HT, siendo deseables programas de entrenamiento en la realización e interpretación de esta herramienta.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Annals of neurology* 2012; 72: 156-166. DOI: 10.1002/ana.23647.
2. Smith J, Wells L and Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2000; 107: 461-466.
3. Hull J and Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1992; 99: 386-391.
4. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res* 2013; 74 Suppl 1: 50-72. DOI: 10.1038/pr.2013.206.
5. Garcia-Alix A, Martinez-Biarge M, Diez J, et al. [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century]. *Anales de pediatría* 2009; 71: 319-326. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.07.021.
6. Arnaez J, Vega C, Garcia-Alix A, et al. [Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP)]. *Anales de pediatría* 2015; 82: 172-182. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.05.004.
7. Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, et al. [Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain]. *Anales de pediatría* 2018; 89: 12-23. 2017/08/03. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.06.008.
8. Blanco D, Garcia-Alix A, Valverde E, et al. [Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application]. *Anales de pediatría* 2011; 75: 341 e341-320. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.07.012.
9. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
10. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, et al. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 891-900. 2005/03/09. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71048-5.
11. Martinez-Biarge M, Blanco D, Garcia-Alix A, et al. [Follow-up of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *Anales de pediatría* 2014; 81: 52 e51-14. 2013/12/03. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.06.015.
12. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2010; 15: 238-246. DOI: 10.1016/j.siny.2010.02.003.

13. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2012; 160: 567-572.e563. 2011/11/05. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.09.018.
14. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 140-149. 2014/07/10. DOI: 10.1056/NEJMoa1315788.
15. Shah PS, Ohlsson A and Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2007; 161: 951-958. 2007/10/03. DOI: 10.1001/archpedi.161.10.951.
16. Sahni R and Sanocka UM. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinics in perinatology* 2008; 35: 717-734, vi. 2008/11/26. DOI: 10.1016/j.clp.2008.07.016.
17. Drury PP, Bennet L and Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2010; 15: 287-292. 2010/07/22. DOI: 10.1016/j.siny.2010.05.005.
18. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, et al. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clinics in perinatology* 2014; 41: 161-175. 2014/02/15. DOI: 10.1016/j.clp.2013.10.005.
19. Busl KM and Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation* 2010; 26: 5-13. 2010/02/05. DOI: 10.3233/nre-2010-0531.
20. Fatemi A, Wilson MA and Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clinics in perinatology* 2009; 36: 835-858, vii. 2009/12/01. DOI: 10.1016/j.clp.2009.07.011.
21. Blumberg RM, Cady EB, Wigglesworth JS, et al. Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia-ischaemia in the developing brain. *Experimental brain research* 1997; 113: 130-137. 1997/01/01. DOI: 10.1007/bf02454148.
22. Roth SC, Baudin J, Cady E, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 718-725. 1997/12/11. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07372.x.
23. Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, et al. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Developmental medicine and child neurology* 1999; 41: 76-82. 1999/03/13. DOI: 10.1017/s0012162299000171.
24. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, et al. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997; 99: 248-256. 1997/01/15. DOI: 10.1172/JCI119153.



25. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, et al. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998; 102: 1098-1106. 1998/10/31. DOI: 10.1542/peds.102.5.1098.
26. Bennet L, Booth L and Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2010; 15: 253-260. 2010/07/22. DOI: 10.1016/j.siny.2010.05.007.
27. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, et al. "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain research* 2007; 1154: 173-180. 2007/05/04. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.03.083.
28. Garcia-Alix A. [Moderate cerebral hypothermia in hypoxic-ischaemic encephalopathy: A new challenge in neonatal care]. *Anales de pediatria* 2009; 71: 281-283. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.07.020.
29. Vannucci RC and Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100: 1004-1014. 1997/12/31. DOI: 10.1542/peds.100.6.1004.
30. Blackmon LR, Stark AR, American Academy of Pediatrics Committee on F, et al. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006; 117: 942-948. DOI: 10.1542/peds.2005-2950.
31. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2012; 166: 558-566. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.1772.
32. Schulzke SM, Rao S and Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC pediatrics* 2007; 7: 30. DOI: 10.1186/1471-2431-7-30.
33. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *The New England journal of medicine* 2012; 366: 2085-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1112066.
34. Sarkar S and Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2010; 15: 270-275. 2010/03/17. DOI: 10.1016/j.siny.2010.02.001.
35. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Bmj* 1999; 319: 1054-1059.
36. Garcia-Alix A, Garcia Hernandez JA, Blanco Bravo D, et al. [Perinatal asphyxia and cerebral palsy]. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 40-42. 2000/09/22.
37. Freeman JM and Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988; 82: 240-249. 1988/08/01.
38. Martinez-Biarge M, Garcia-Alix A, Garcia-Benasach F, et al. Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture. *J Perinat Med* 2008; 36: 536-542. DOI: 10.1515/JPM.2008.078.

39. Stanley F, Blair E, Rice G, et al. The origins of cerebral palsy--a consensus statement: The Australian and New Zealand perinatal Societies. *Aust Coll Midwives Inc J* 1995; 8: 19-25. 1995/09/01. DOI: 10.1016/S1031-170X(05)80020-0.
40. Thoresen M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2015; 20: 66-71. 2015/02/11. DOI: 10.1016/j.siny.2015.01.002.
41. Arnaez J, Garcia-Alix A, Calvo S, et al. [Care of the newborn with perinatal asphyxia candidate for therapeutic hypothermia during the first six hours of life in Spain]. *Anales de pediatria* 2018; 89: 211-221. 2017/12/16. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.11.010
42. García-Alix AGdD, J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un "código hipotermia". *Evid Pediatr* 2010; 6: 27.
43. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 2008; 122: 491-499. 2008/09/03. DOI: 10.1542/peds.2007-1673.
44. Vento M, Escrig R, Saenz P, et al. Does oxygen concentration used for resuscitation influence outcome of asphyxiated newly born infants treated with hypothermia? *Pediatrics* 2006; 117: 2326-2328; author reply 2328. 2006/06/03. DOI: 10.1542/peds.2005-2804.
45. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2020; 142: S185-S221. 2020/10/22. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000895.
46. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010; 125: e1340-1347. 2010/05/05. DOI: 10.1542/peds.2009-1510.
47. Vento M, Asensi M, Sastre J, et al. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *The Journal of pediatrics* 2003; 142: 240-246. 2003/03/18. DOI: 10.1067/mpd.2003.91.
48. Aschner JL and Poland RL. Sodium bicarbonate: basically useless therapy. *Pediatrics* 2008; 122: 831-835. 2008/10/03. DOI: 10.1542/peds.2007-2400.
49. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, et al. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2015; 100: F102-105. 2014/10/25. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306687.

50. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 801-803. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61329-X.
51. Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* 2013; 104: 228-233. DOI: 10.1159/000353948.
52. Basu SK, Kaiser JR, Guffey D, et al. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F149-155. 2015/08/19. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308733.
53. Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr* 2012; 161: 88-93. 2012/02/07. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.047.
54. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, et al. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC pediatrics* 2011; 11: 10. DOI: 10.1186/1471-2431-11-10.
55. Pappas A, Shankaran S, Lptook AR, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2011; 158: 752-758 e751. 2010/12/15. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.10.019.
56. Nadeem M, Murray D, Boylan G, et al. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol* 2010; 27: 361-365. DOI: 10.1055/s-0029-1243309.
57. Sarnat HB and Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology* 1976; 33: 696-705.
58. Fenichel GM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Archives of neurology* 1983; 40: 261-266.
59. Shankaran S, Lptook AR, McDonald SA, 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: 275-278 e272. 2016/10/26. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.026.
60. Shankaran S, Pappas A, Lptook AR, 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: e791-798. DOI: 10.1542/peds.2008-0456.

61. Lemus-Varela Mde L, Sola A, Golombek S, et al. [Consensus on the diagnostic and therapeutic approach to pain and stress in the newborn]. *Rev Panam Salud Publica* 2014; 36: 348-354.
62. Garcia-Alix A, Arnaez J, Arca G, et al. Development, Reliability, and Testing of a New Rating Scale for Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr* 2021 2021/04/16. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.04.003.
63. Alsina M, Martin-Ancel A, Alarcon-Allen A, et al. The Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Correlates With Multiple Organ Dysfunction in the Hypothermia Era. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 234-240. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001068.
64. Carreras N, Alsina M, Alarcon A, et al. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)* 2017 2017/08/22. DOI: 10.1016/j.jpmed.2017.05.009.
65. Garcia-Alix A, Quero J. Evaluación neurológica del recién nacido. *Ediciones Díaz de Santos, SA ISBN 978-84-7978-972-5* 2011.
66. Garcia-Alix A, Arnaez J, Arca G, et al. Development, Reliability, and Testing of a New Rating Scale for Neonatal Encephalopathy. *The Journal of pediatrics* 2021; 235: 83-91.e87. 2021/04/16. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.04.003.
67. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC pediatrics* 2008; 8: 17. 2008/05/02. DOI: 10.1186/1471-2431-8-17.
68. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663-670. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17946-X.
69. Del Rio R, Ochoa C, Alarcon A, et al. Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *PloS one* 2016; 11: e0165744. 2016/11/02. DOI: 10.1371/journal.pone.0165744.
70. Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, et al. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews* 2006; 7: e76-e87. DOI: 10.1542/neo.7-2-e76.
71. Bustamante-Hervas C, Valverde E, Vega-Del-Val C, et al. Inter-observer reliability for amplitude-integrated electroencephalography in the newborn with perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed)* 2022 2022/05/10. DOI: 10.1016/j.anpede.2022.04.007.
72. Nacido GdtdlGadPcCnsEaHx-lmPeeRn. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. In: Ministerio de Sanidad SSeIAndQiASrdCA, (ed.). Guías de Práctica Clínica en el SNS, 2015.

73. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res* 2005; 57: 873-878. 2005/03/19. DOI: 10.1203/01.PDR.0000157676.45088.8C.
74. van der Linden J, Ekroth R, Lincoln C, et al. Is cerebral blood flow/metabolic mismatch during rewarming a risk factor after profound hypothermic procedures in small children? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1989; 3: 209-215. 1989/01/01. DOI: 10.1016/1010-7940(89)90068-7.
75. Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clinics in perinatology* 2008; 35: 749-763, vii. 2008/11/26. DOI: 10.1016/j.clp.2008.07.018.
76. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet (London, England)* 2008; 371: 1955-1969. 2008/06/10. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60837-5.
77. Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, et al. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatric research* 2001; 50: 445-454. 2001/09/25. DOI: 10.1203/00006450-200110000-00005.
78. Gunn AJ and Gunn TR. The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early human development* 1998; 53: 19-35. 1999/04/08. DOI: 10.1016/S0378-3782(98)00033-4.
79. Kawano G, Iwata O, Iwata S, et al. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Archives of disease in childhood* 2011; 96: 936-941. 2010/06/18. DOI: 10.1136/adc.2009.180554.
80. Fuentes-Ruiz JA, Lagares-Franco C, Rodriguez-Molina O, et al. [Assessment of therapeutic passive hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy that need interhospital transport]. *Rev Neurol* 2015; 60: 303-308. 2015/03/26.
81. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, et al. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995; 127: 786-793. 1995/11/01.
82. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, 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: 405-411. 2001/08/24. DOI: 10.1203/00006450-200109000-00017.
83. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010; 126: e771-778. DOI: 10.1542/peds.2009-2441.

84. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *Neurologia* 2020 2020/09/30. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.05.017.
85. Garcia-Alix A, Arnaez J, Cortes V, et al. Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: most deaths followed end-of-life decisions within three days of birth. *Acta paediatrica* 2013; 102: 1137-1143. DOI: 10.1111/apa.12420.
86. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131: 88-98. 2012/12/19. DOI: 10.1542/peds.2012-1297.
87. Arnaez J, Tejedor JC, Caserio S, et al. [Bioethics in end-of-life decisions in neonatology: Unresolved issues]. *Anales de pediatria* 2017; 87: 356 e351-356 e312. 2017/05/10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.03.014.
88. Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57 Suppl 3: 48-50. DOI: 10.1111/dmcn.12727.
89. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK--analysis of national data. *PloS one* 2012; 7: e38504. DOI: 10.1371/journal.pone.0038504.
90. Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, et al. Population-Based Study of the National Implementation of Therapeutic Hypothermia in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2018; 8: 24-29. 2017/08/12. DOI: 10.1089/ther.2017.0024.
91. Garfinkle J, Sant'Anna GM, Wintermark P, 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: 492-497. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.03.006.
92. Peliowski-Davidovich A, Canadian Paediatric Society F and Newborn C. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatrics & child health* 2012; 17: 41-46.
93. Saliba E and Debillon T. [Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2010; 17 Suppl 3: S67-77. DOI: 10.1016/S0929-693X(10)70904-0.
94. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). *Brain & development* 2012; 34: 165-170. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.06.009.

95. Barks JD. Technical aspects of starting a neonatal cooling program. *Clinics in perinatology* 2008; 35: 765-775, vii. DOI: 10.1016/j.clp.2008.07.009.
96. Chevallier M, Ego A, Cans C, et al. Adherence to hypothermia guidelines: a French multicenter study of fullterm neonates. *PloS one* 2013; 8: e83742. DOI: 10.1371/journal.pone.0083742.
97. Groenendaal F, Casaer A, Dijkman KP, et al. Introduction of hypothermia for neonates with perinatal asphyxia in the Netherlands and Flanders. *Neonatology* 2013; 104: 15-21. DOI: 10.1159/000348823.
98. Brotschi B, Grass B, Ramos G, et al. The impact of a register on the management of neonatal cooling in Switzerland. *Early human development* 2015; 91: 277-284. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.02.009.
99. Gerstl N, Youssef C, Cardona F, et al. Management of hypothermia for perinatal asphyxia in Austria - a survey of current practice standards. *Klinische Padiatrie* 2015; 227: 10-14. DOI: 10.1055/s-0034-1377036.
100. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, et al. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr* 2014; 165: 267-273. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.04.052.
101. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, et al. [Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain]. *Anales de pediatria* 2019 2019/08/07. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.05.013.
102. Olsen SL, DeJonge M, Kline A, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2013; 131: e591-603. DOI: 10.1542/peds.2012-0891.
103. Osborn DA, Evans N, Kluckow M, et al. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics* 2007; 120: 372-380. 2007/08/03. DOI: 10.1542/peds.2006-3398.
104. El-Khuffash AF and McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2011; 16: 50-60. 2010/07/22. DOI: 10.1016/j.siny.2010.05.001.
105. Kurinczuk JJ, White-Koning M and Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early human development* 2010; 86: 329-338. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
106. Ravichandran L, Allen VM, Allen AC, et al. Incidence, Intrapartum Risk Factors, and Prognosis of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Among Infants Born at 35 Weeks Gestation or More. *J Obstet Gynaecol Can* 2020; 42: 1489-1497. 2020/10/12. DOI: 10.1016/j.jogc.2020.04.020.

107. Becher JC, Stenson BJ and Lyon AJ. Is intrapartum asphyxia preventable? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007; 114: 1442-1444. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01487.x.
108. Dzakpasu S, Joseph KS, Huang L, et al. Decreasing diagnoses of birth asphyxia in Canada: fact or artifact. *Pediatrics* 2009; 123: e668-672. 2009/04/02. DOI: 10.1542/peds.2008-2579.
109. Blencowe H, Vos T, Lee AC, et al. Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global levels for 2010: introduction, methods overview, and relevant findings from the Global Burden of Disease study. *Pediatr Res* 2013; 74 Suppl 1: 4-16. DOI: 10.1038/pr.2013.203.
110. Wu YW, Backstrand KH, Zhao S, et al. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991-2000. *Pediatrics* 2004; 114: 1584-1590. DOI: 10.1542/peds.2004-0708.
111. Hage L, Jeyakumaran D, Dorling J, et al. Changing clinical characteristics of infants treated for hypoxic-ischaemic encephalopathy in England, Wales and Scotland: a population-based study using the National Neonatal Research Database. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021 2021/02/06. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319685.
112. Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, et al. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group. *J Perinatol* 2015; 35: 290-296. DOI: 10.1038/jjp.2014.190.
113. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol* 2019 2019/11/15. DOI: 10.1038/s41372-019-0551-2.
114. Gardiner J, Wagh D, McMichael J, et al. Outcomes of hypoxic ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia using cool gel packs - experience from Western Australia. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2014; 18: 391-398. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.02.003.
115. Arnaez J, Vega-Del-Val C, Hortiguela M, et al. Usefulness of video recordings for validating neonatal encephalopathy exams: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021 2021/02/19. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320791.
116. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early human development* 2010; 86: 345-350. 2010/07/08. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.008.
117. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, 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. DOI: 10.1136/bmj.c363.



118. García-Alix A GdDJ. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un "código hipotermia". *Evid Pediatr* 2010 2010; 6: 27.
119. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122: S516-538. 2010/10/22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971127.
120. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, et al. [Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain]. *Anales de pediatria* 2020; 92: 286-296. 2019/08/07. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.05.013.
121. Elshorbagy HH, Azab AA, Kamal NM, et al. Value of electroencephalographic monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of pediatric neurosciences* 2016; 11: 309-315. 2017/02/22. DOI: 10.4103/1817-1745.199467.
122. Arriaga-Redondo M, Arnaez J, Benavente-Fernandez I, et al. Lack of Variability in Cerebral Oximetry Tendency in Infants with Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Under Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2019 2019/01/25. DOI: 10.1089/ther.2018.0041.
123. Mitra S, Bale G, Meek J, et al. Cerebral Near Infrared Spectroscopy Monitoring in Term Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Systematic Review. *Front Neurol* 2020; 11: 393. 2020/06/17. DOI: 10.3389/fneur.2020.00393.
124. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2011; 76: 2055-2061. 2011/06/15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821f442d.
125. Wilkinson D. The window of opportunity for treatment withdrawal. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2011; 165: 211-215. 2011/03/09. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.4.
126. Leon-Lozano MZ, Arnaez J, Valls A, et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *PloS one* 2020; 15: e0234082. 2020/06/02. DOI: 10.1371/journal.pone.0234082.
127. Gale C, Longford NT, Jeyakumaran D, et al. Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 408-416. 2021/04/24. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00026-2.

128. Rao R, Lee KS, Zaniletti I, et al. Antimicrobial therapy utilization in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): a report from the Children's Hospital Neonatal Database (CHND). *J Perinatol* 2020; 40: 70-78. 2019/10/16. DOI: 10.1038/s41372-019-0527-2.
129. Cilla A, Arnaez J, Benavente-Fernandez I, et al. Effect of Hypothermia and Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Levels of C-Reactive Protein during the First 120 Hours of Life. *Am J Perinatol* 2020; 37: 722-730. 2019/05/24. DOI: 10.1055/s-0039-1688818.
130. Choi DW, Park JH, Lee SY, et al. Effect of hypothermia treatment on gentamicin pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 484-492. 2018/05/22. DOI: 10.1111/jcpt.12711.
131. Craig AK, James C, Bainter J, et al. Parental perceptions of neonatal therapeutic hypothermia; emotional and healing experiences. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018: 1-171. 2018/12/27. DOI: 10.1080/14767058.2018.1563592.
132. Craig A, Deerwester K, Fox L, et al. Maternal holding during therapeutic hypothermia for infants with neonatal encephalopathy is feasible. *Acta paediatrica* 2019; 108: 1597-1602. 2019/02/06. DOI: 10.1111/apa.14743.
133. Groves AM, Singh Y, Dempsey E, et al. Introduction to neonatologist-performed echocardiography. *Pediatr Res* 2018; 84: 1-12. 2018/08/04. DOI: 10.1038/s41390-018-0076-y.
134. Montaldo P, Cuccaro P, Caredda E, et al. Electrocardiographic and echocardiographic changes during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with long-term adverse outcome. *Resuscitation* 2018; 130: 99-104. 2018/07/17. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.014.
135. Kumagai T, Higuchi R, Higa A, et al. Correlation between echocardiographic superior vena cava flow and short-term outcome in infants with asphyxia. *Early human development* 2013; 89: 307-310. 2013/01/22. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.10.011.

**ANEXO**

# Temporal Trends in the Severity and Mortality of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Hypothermia

Cristina Vega-Del-Val<sup>a</sup> Juan Arnaez<sup>a, b</sup> Sonia Caserío<sup>c</sup> Elena Pilar Gutiérrez<sup>d</sup>  
Marta Benito<sup>e</sup> Leticia Castañón<sup>f</sup> Alfredo Garcia-Alix<sup>b</sup> on behalf of the IC-HIE  
Study Group

<sup>a</sup>Neonatology, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, Spain; <sup>b</sup>NeNe Foundation, Madrid, Spain; <sup>c</sup>Neonatology, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Valladolid, Spain; <sup>d</sup>Neonatology, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>e</sup>Neonatology, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; <sup>f</sup>Neonatology, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain

## Keywords

Hypoxic-ischemic encephalopathy · Asphyxia · Newborn · Incidence · Hypothermia

## Abstract

**Introduction:** There is a paucity of studies examining temporal trends in the incidence and mortality of moderate-to-severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) during the last decade of therapeutic hypothermia (TH). **Methods:** Multicenter cross-sectional study of all infants  $\geq 35$  weeks gestational age diagnosed with moderate-to-severe HIE within 6 h of birth in an extensive region of Spain between 2011 and 2019, in order to detect trend changes over time in the (1) annual incidence, (2) severity of neurological and systemic organ involvement, and (3) neonatal death from HIE. **Results:** Annual incidence rate of moderate-to-severe HIE was 0.84 (95% confidence interval [CI] 0.7–0.97) per 1,000 births, without trend changes over time ( $p = 0.8$ ), although the proportion of severe HIE infants showed an average annual decline of 0.86 points (95% CI 0.75–0.98). There were 102 (70%) infants diagnosed with moderate HIE and 44 (30%) with severe HIE. TH was offered to 139/146 (95%) infants. Infants with clinical and/or electrical seizures showed a decreasing

trend from 56 to 28% ( $p = 0.006$ ). Mortality showed a nonstatistically significant decline ( $p = 0.4$ ), and the severity of systemic damage showed no changes ( $p = 0.3$ ). Obstetric characteristics remained unchanged, while higher perinatal pH values ( $p = 0.03$ ) and Apgar scores ( $p = 0.05$ ), and less need for resuscitation ( $p = 0.07$ ), were found over time. **Conclusion:** The annual incidence of moderate-to-severe HIE has stabilized at around 1 per 1,000 births, with a temporal trend toward a decrease in severe HIE infants and a slight decline of mortality. No association was found between temporal trends and changes in perinatal/obstetric characteristics over time.

© 2021 S. Karger AG, Basel

## Introduction

The incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) reported is inaccurate even in developed countries, ranging from 1 to 8 per 1,000 live births [1]. Updated incidence rates are desirable to audit obstetric management

Cristina Vega-Del-Val and Juan Arnaez contributed equally as first authors.

guidelines and to guide policies so as to redirect resources to comprehensive care and research strategies for affected infants [2]. However, there is a paucity of studies examining trends in the incidence and mortality of moderate-to-severe HIE over the last years [3].

Since the introduction of therapeutic hypothermia (TH) as the standard treatment for moderate and severe HIE [4], the number of centers implementing this treatment has increased over time [5, 6]. The implementation of TH programs has allowed homogenous management through strict protocols, including the control of comorbid factors and the electrical seizures associated with HIE [7]. In fact, TH in everyday clinical practice seems to have better outcomes than those obtained in early clinical trials [8]. We may hypothesize that the comprehensive care of the newborn with moderate-to-severe HIE has led to a progressive reduction in mortality associated with HIE in the last decade. We performed a multicenter cross-sectional study in an extensive region of Spain between July 2010 and July 2019 in order to detect changes in the (1) incidence of moderate-to-severe HIE diagnosed in the first 6 h after birth, (2) severity of the neurological and systemic organ involvement, and (3) neonatal death from HIE.

## Materials and Methods

### Study Design

This multicenter cross-sectional study was designed to include all consecutive newborns  $\geq 35$  weeks gestational age diagnosed with moderate-to-severe HIE from July 2010 to July 2019 in the Castilla-y-Leon and La-Rioja regions of Spain, with an area of 99,271 km<sup>2</sup> and 2,723,675 people. Fourteen hospitals had facilities for deliveries in this region: 5 were level III, 5 level II, and 4 level I. Cord blood analysis was routinely performed in 11 of the 14 hospitals.

All hospitals had a similar comprehensive approach for the infant with HIE [9], and 12 of the 14 hospitals participated in a health-care program aimed at identifying the infant with HIE through which every infant with perinatal asphyxia criteria was admitted and examined at 1, 3 and, 5 h of life to establish whether HIE existed and its degree [10]. As part of this program, infants born from June 2011 to June 2015 were prospectively entered in a database.

### Inclusion and Exclusion Criteria

Infants were included if they met at least one criterion from A, and the criterion B following the national guidelines published for the implementation of TH [9]. Criteria A included the following: (1) Apgar score  $\leq 5$  at 5 min; (2) resuscitation with intubation and/or chest compression, or need for positive-pressure ventilation at 5 min; and (3) acidosis umbilical cord or within the first postnatal hour of life pH of  $\leq 7.00$ . Criterion B was moderate-to-severe encephalopathy defined as abnormal level of consciousness (lethar-

gy, stupor, or coma) in the first 6 h after birth, and graded using Sarnat's modified score [11]. Infants were excluded from the analysis if they had major congenital malformations, genetic syndrome, congenital metabolic disorder, stroke, neuromuscular disease, or spinal cord injury. To ensure the robustness of the data, the participating hospitals were instructed to exclude infants from outlying regions in relation to any of the participating hospitals in the study.

Infants were transferred for servo-controlled whole-body TH in the region, which was implemented sequentially in 5 hospitals following national guidelines [9]: the first 2 in July 2010, and the other 3 in the years 2012, 2014, and 2015, respectively. From time of admission, candidate infants for TH were monitored using amplitude-integrated electroencephalography (aEEG), but it was not used to assess the final degree of HIE.

Systemic multiple organ dysfunctions within the first 96 h of life of each infant were score-graded according to the criteria shown in online suppl. material; for all online suppl. material, see [www.karger.com/doi/10.1159/000518654](http://www.karger.com/doi/10.1159/000518654). Death and its cause in the neonatal period were retrieved for each deceased infant. Obstetric and perinatal variables were retrieved, including gestational hypertension and diabetes, chorioamnionitis, time of rupture of membranes before birth, sentinel event, type of birth, Apgar score, need for resuscitation, and umbilical cord pH.

### Statistical Analysis

Numbers with percentages are presented for categorical variables, and as the mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile range [IQR]) for quantitative variables. Formal statistical comparisons were carried out using nonparametric or parametric analyses with Mann-Whitney U or Friedman test for quantitative variables, and  $\chi^2$  or Fisher's test for qualitative variables. The analysis was performed using Epidat 3.1. A 2-sided *p* value of  $<0.05$  defined statistical significance.

Incidence of HIE was expressed as cases of infants  $\geq 35$  weeks gestational age with moderate-to-severe HIE per all births. Severity of HIE, systemic dysfunction, and mortality are given as proportions and their 95% confidence interval (CI) estimations. The study period was divided into 4 stages for purpose of analysis: July 2010–December 2012, January 2013–December 2014, January 2015–December 2016, and January 2017–July 2019. Incidence rates were also analyzed using overlapping periods of time (online suppl. material). Temporal changes were examined using  $\chi^2$  test for trend, and jointpoint regression analysis was used to calculate the annual percentage change (APC) (4.7.0.0 version); *p* value of  $<0.1$  and  $<0.05$  defined statistical significance, respectively. Adjusted analysis using logistic regression models was used to estimate association between variables analyzed and changes over time. The Clinical Research Ethics Board of the University Hospital of Burgos approved the study with a waiver of informed consent (protocol number 2298).

## Results

There were 159,621 births in the study period; 331 (0.21%) were stillbirths  $\geq 35$  weeks gestational age. No trend changes were found over time in the proportion of

**Table 1.** Temporal trends of neurological and systemic severity during the study period (years)

|  | Jul 2010–<br>Dec 2012 | Jan 2013–<br>Dec 2014 | Jan 2015–<br>Dec 2016 | Jan 2017–<br>Jul 2019 | Total (Jul 2010–<br>Jul 2019) |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Births, <i>n</i>   | 50,036                | 36,030                | 34,318                | 39,237                | 159,621                       |
| Infants with HIE, <i>n</i>                                       | 44                    | 35                    | 26                    | 41                    | 146                           |
| Moderate HIE, <i>n</i> (%)                                       | 27 (61)               | 23 (66)               | 19 (74)               | 33 (81)               | 102 (70)                      |
| Severe HIE, <i>n</i> (%)   | 17 (39)               | 12 (34)               | 7 (26)                | 8 (19)                | 44 (30)                       |
| Global rate (95% CI)   | 0.88 (0.62–1.14)      | 0.97 (0.65–1.29)      | 0.76 (0.47–1.05)      | 1.04 (0.73–1.36)      | 0.91 (0.62–1.21)              |
| Moderate HIE   | 0.54 (0.34–0.74)      | 0.64 (0.38–0.9)       | 0.55 (0.3–0.8)        | 0.84 (0.55–1.13)      | 0.64 (0.39–0.89)              |
| Severe HIE   | 0.34 (0.18–0.5)       | 0.33 (0.14–0.52)      | 0.2 (0.05–0.36)       | 0.2 (0.06–0.35)       | 0.27 (0.11–0.43)              |
| Infants with clinical and/or electrical seizures, <i>n/N</i> (%) | 23/41 (56)            | 14/33 (42)            | 7/26 (27)             | 11/39 (28)            | 55/139 (40)                   |
| Moderate HIE cases   | 11/26 (42)            | 4/22 (18)             | 4/19 (21)             | 6/33 (18)             | 25/100 (25) <sup>a</sup>      |
| Severe HIE cases   | 12/15 (80)            | 10/11 (91)            | 3/7 (43)              | 5/6 (83)              | 30/39 (77)                    |
| Score of extraneural damage                                      |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE, median (IQR)                                       | 4.0 (2.0–5.5)         | 4.0 (1.8–9.0)         | 5.0 (2.0–7.0)         | 3.0 (2.0–6.0)         | 4.0 (2.0–6.0) <sup>a</sup>    |
| Missing data   | 2                     | 1                     | 0                     | 0                     | 3                             |
| Severe HIE, median (IQR)   | 6.5 (3.8–10.3)        | 6.0 (6.0–11.0)        | 10.0 (7.0–12.0)       | 7.0 (3.0–11.8)        | 8.0 (4.8–11.0)                |
| Missing data   | 3                     | 1                     | 0                     | 2                     | 6                             |
| Deaths, <i>n</i>   | 11                    | 7                     | 6                     | 7                     | 31                            |
| Proportion (95% CI)  | 25.0 (12.2–37.8)      | 20.0 (6.8–33.3)       | 23.1 (6.9–39.3)       | 17.1 (5.6–28.6)       | 21.2 (14.6–27.9)              |
| Deaths after an EoL decision, <i>n</i> (%)                       | 8 (73)                | 3 (43)                | 5 (83)                | 5 (72)                | 21 (68)                       |

HIE incidence rates are expressed as number per 1,000 births; deaths are expressed as the percentage of deaths per total case of HIE. Advanced resuscitation includes intubation and/or chest compression. HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy; *n*, number; CI, confidence interval; Dec, December; EoL decision, end-of-life decision; IQR, interquartile range; Jan, January; Jul, July. <sup>a</sup>*p* value showed <0.05 when severe HIE cases were compared to moderate HIE.

stillbirths. There were 146 infants: 102 (70%) had moderate HIE and 44 (30%) severe. An abnormal aEEG background pattern was seen in 115/134 infants (86%) during the first 72 h after birth. Nine infants who met the exclusion criteria were not included in the study: genetic syndrome or major congenital malformations (5), neuromuscular disease (2), spinal cord injury (1), and arterial ischemic stroke (1).

Annual incidence rate of moderate-to-severe HIE during the study period was 0.84 (95% CI 0.7–0.97) per 1,000 births: 0.58 (95% CI 0.47–0.69) and 0.25 (95% CI 0.18–0.33), for moderate and severe HIE, respectively. TH was offered to 139/146 (95%), and targeted central temperature of 33–34°C was reached at a median age of 3.5 h of life (IQR 1; 6). Seven infants were not cooled due to a moribund state (1), instability for transport to a referral center (4), and late diagnosis (2). Data regarding systemic involvement of 6 infants transferred to an outlying region for TH were not retrieved.

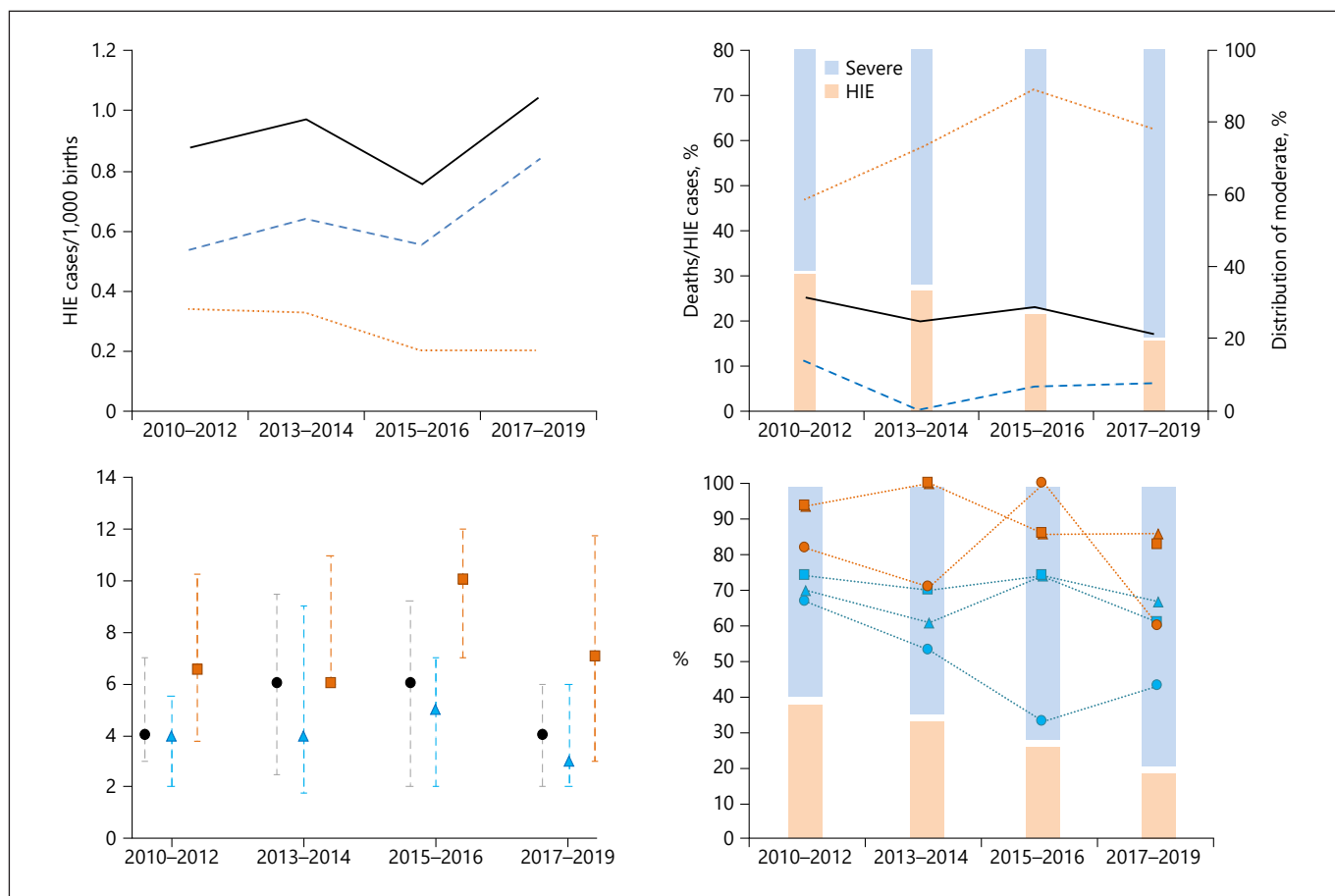
#### *HIE and Neurological Trends*

No trend changes over time were observed for annual rates of moderate-to-severe HIE ( $\chi^2$  for trend, *p* = 0.8), although the risk of severe HIE declined over the study period (OR 0.91; 95% CI 0.81–1.02) at the same time

when the rate of moderate HIE increased slightly (OR 1.1; 95% CI 0.99–1.16). The proportion of cases with severe HIE compared to moderate cases showed an annual mean decrease of 0.86 points (95% CI 0.75–0.98) (Table 1; Fig. 1, online suppl. material).

Jointpoint analysis showed a nonstatistically significant annual decrease in the total number of infants with moderate-to-severe HIE until 2017 (APC –2.5%; *p* = 0.4), with an increase from 2017 (APC 41.7%; *p* = 0.18). The rate of moderate HIE saw a slight increase until 2017 (APC 1.5%; *p* = 0.76), with a sharper rise from 2017 to 2019 (APC 57.1%; *p* = 0.19). In contrast, severe HIE declined until 2015 (APC –8.5%; *p* = 0.39), with a less marked trend from 2015 (APC –3.9%; *p* = 0.83).

The occurrence of infants with clinical and/or electrical seizures showed a decreasing trend during the study period from 56% in the early period to 28% in the later period (*p* = 0.006). Adjusted analysis considering the severity of HIE also showed a statistically significant decrease trend of infants with seizures ( $\chi^2$  for trend, *p* = 0.04), but this was at the expense of moderate HIE cases (changing from 42 to 18%;  $\chi^2$  for trend, *p* = 0.06), but not of the severe subgroup ( $\chi^2$  for trend, *p* = 0.47) (Table 1).



**Fig. 1.** Temporal changes in the incidence of moderate-to-severe HIE, neonatal mortality, systemic organ severity, and perinatal characteristics from July 2010 to July 2019. *Upper left:* cumulative incidence rate expressed as number of infants with HIE per 1,000 births for moderate-to-severe HIE (black line), moderate HIE only (blue dashed line), and severe HIE only (orange dotted line). *Upper right:* mortality expressed as percentage of deaths per cases of HIE (black line denotes total HIE deaths, blue dashed line deaths among moderate HIE cases, and orange dotted line those in the severe HIE cohort; vertical bars represent the distribution of moderate HIE (blue) and severe HIE (orange)). *Bottom left:* severity of

systemic organ score expressed as median and IQR of the whole moderate-to-severe cohort (black dots), moderate HIE group (blue triangles), and severe HIE group (orange squares). *Bottom right:* perinatal characteristics at birth expressed as percentage of infants with pH  $\leq 7$  (dots), Apgar score at 5 min  $\leq 5$  (triangles), and need for advanced resuscitation (squares). Blue color denotes moderate HIE cases, and orange severe HIE cases; vertical bars represent the distribution of moderate HIE (blue) and severe (orange) HIE. 2010–2012 ranges period from July 2010 to December 2012; 2017–2019 period from January 2017 to July 2019. HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy; IQR, interquartile range.

### Death Rates

Thirty-one infants with moderate-to-severe HIE (21%; 95% CI 14.6–27.8) died during the study period: 6/102 (6%; 95% CI 1.3–10.5) had moderate HIE and 25/44 (57%; 95% CI 42.2–71.5) severe HIE (Table 1).

Mortality showed a nonstatistically significant decline over the study period ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.4$ ) and annual change points were not found: there was a decrease of  $-18.2\%$  until 2012 ( $p = 0.7$ ), and of  $-2.2\%$  from 2012 to 2019 ( $p = 0.8$ ). There were no differences in the death trend in those with moderate HIE ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.6$ )

and those with severe HIE ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.3$ ) (Table 1; Fig. 1). Newborns with severe HIE had an increased risk of death, adjusted for the year of birth, than those with moderate HIE: OR 21.8 (95% CI 7.7–62.5).

Of the total number of infants who died, 21 (68%) died after withdrawal of life support in the context of end-of-life (EoL) decisions: 2/6 (33%) infants with moderate HIE and 19/25 with severe HIE (76%). EoL decisions in the participating hospitals are considered for those patients with persistent severe encephalopathy (coma) in combination with persistent severe altered aEEG and severe

**Table 2.** Temporal trends of perinatal variables during the study period

|  | Jul 2010–<br>Dec 2012 | Jan 2013–<br>Dec 2014 | Jan 2015–<br>Dec 2016 | Jan 2017–<br>Jul 2019 | Total (Jul 2010–<br>Jul 2019) |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Cord blood pH, median (IQR)  | 6.84 (6.8–7.06)       | 6.98 (6.86–7.2)       | 7.00 (6.81–7.18)      | 7.06 (6.86–7.23)      | 6.97 (6.80–7.18)              |
| Cord pH $\leq 7.00$ , <i>n</i> (%)   |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE   | 12/18 (67)            | 8/15 (53)             | 5/15 (33)             | 13/30 (43)            | 38/78 (49) <sup>a</sup>       |
| Severe HIE   | 9/11 (82)             | 5/7 (71)              | 5/5 (100)             | 3/5 (60)              | 22/28 (79)                    |
| Apgar score at 5 min, median (IQR)   | 3 (1–5)               | 4 (2–6)               | 4 (2.8–5.3)           | 4.5 (3–6)             | 4 (2–6)                       |
| Apgar score at 5 min $\leq 5$ , <i>n</i> (%)                                     |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE   | 19/27 (70)            | 14/23 (61)            | 14/19 (74)            | 22/33 (67)            | 69/102 (68) <sup>a</sup>      |
| Severe HIE   | 15/16 (94)            | 10/10 (100)           | 6/7 (86)              | 6/7 (86)              | 37/40 (93)                    |
| Advanced resuscitation, <i>n</i> (%)   |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE   | 20/27 (74)            | 16/23 (70)            | 14/19 (74)            | 20/33 (61)            | 70/102 (69) <sup>a</sup>      |
| Severe HIE   | 15/16 (94)            | 11/11 (100)           | 6/7 (86)              | 5/6 (83)              | 37/40 (93)                    |
| Cord pH $\leq 7.00$ and Apgar score at 5 min $\leq 5$ and advanced resuscitation |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE   | 8/18 (44)             | 6/15 (40)             | 2/15 (13)             | 6/30 (20)             | 22/78 (28) <sup>a</sup>       |
| Severe HIE   | 8/11 (73)             | 5/7 (71)              | 4/5 (80)              | 3/5 (60)              | 20/28 (71)                    |

Advanced resuscitation includes intubation and/or chest compression; Dec, December; HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy; IQR, interquartile range; Jan, January; Jul, July. <sup>a</sup>*p* value showed  $<0.05$  when severe and moderate HIE cases were both compared.

neuroimaging findings (brain ultrasound scans and/or magnetic resonance imaging). No trend changes over time were observed for deaths related to EoL decisions in the overall cohort, or among only those with severe HIE ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.8$ ).

#### Systemic Multiple Organ Dysfunction

The severity of systemic damage showed no changes during the study period ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.3$ ), either for the moderate or the severe HIE cohort ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.6$ ) (Table 1; Fig. 1). Newborns with severe HIE showed an average score 3.3 times higher (95% CI 1.9–4.8) than those with moderate HIE.

#### Perinatal and Obstetric Variables

Infants with severe HIE had worse status at birth than those with moderate HIE, RR (95% CI): 2.8 (1.2–6.4), 4.2 (1.4–12.8), and 4 (1.3–12.3), for pH  $\leq 7$ , Apgar score at 5 min  $\leq 5$ , and need for advanced resuscitation (intubation and/or chest compressions), respectively. Also, the presence of these 3 altered perinatal variables (pH, Apgar score, and resuscitation) occurred 4 times (95% CI 1.8–7.8) more frequently in severe HIE than in moderate cases.

pH values increased over time from median (IQR) 6.84 (6.80–7.06) in the 2010–2012 period to 7.06 (6.86–7.23) in the 2017–2019 period ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.03$ ). In like manner, Apgar scores at 5 min were higher ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.05$ ), and fewer infants needed advanced resuscita-

tion maneuvers ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.07$ ). There were more infants with the 3 variables altered (pH, Apgar score, and resuscitation) in the first period than the last: 55 versus 26% ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.008$ ) (Table 2; Fig. 1).

No association was found between a better status at birth and fewer cases diagnosed with severe HIE over time. While fewer infants with moderate HIE had the combination of pH  $\leq 7$ , Apgar score at 5 min  $\leq 5$ , or need for advanced resuscitation at birth ( $\chi^2$  for trend,  $p = 0.03$ ), no temporal trend was found among cases with severe HIE (Table 2; Fig. 1).

More infants with severe HIE had an altered cardiocography and needed an emergency cesarean section than those with moderate HIE, RR (95% CI): 3.3 (1.1–10.1) and 1.9 (1.1–3.5), respectively. Regarding obstetric variables, we did not find changes over time except for the sentinel event that declined, in both moderate and severe HIE cases ( $p = 0.037$ ) (Table 3). We did not find an association between perinatal and obstetric characteristics and death trend changes during the study period.

#### Discussion/Conclusion

Data on the incidence of HIE are scarce worldwide, probably due both to the difficulty in obtaining information from every hospital where infants with HIE are born, and in retrieving reliable case ascertainment due to a lack of a uniform definition of HIE [12]. Data on the moder-



**Table 3.** Temporal trends of obstetric variables during the study period

|   | Jul 2010–<br>Dec 2012 | Jan 2013–<br>Dec 2014 | Jan 2015–<br>Dec 2016 | Jan 2017–<br>Jul 2019 | Total (Jul 2010–<br>Jul 2019) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Hypertension and/or diabetes, <i>n</i> (%)                            |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE  | 5/27 (19)             | 4/23 (17)             | 5/19 (26)             | 10/33 (30)            | 24/102 (24) <sup>a</sup>      |
| Severe HIE  | 0/17 (0)              | 3/12 (25)             | 1/7 (14)              | 0/8 (0)               | 4/44 (9)                      |
| Sentinel event, <i>n</i> (%)  |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE  | 11/25 (44)            | 7/23 (30)             | 6/19 (32)             | 8/33 (24)             | 32/100 (32)                   |
| Severe HIE  | 7/17 (41)             | 6/12 (50)             | 2/7 (29)              | 1/8 (13)              | 16/44 (36)                    |
| Altered cardiocography, <i>n</i> (%)                                  |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE  | 22/26 (85)            | 14/23 (61)            | 14/19 (74)            | 22/30 (73)            | 72/98 (73) <sup>a</sup>       |
| Severe HIE  | 15/16 (94)            | 11/12 (92)            | 7/7 (100)             | 5/6 (83)              | 38/41 (93)                    |
| Chorioamnionitis, <i>n</i> (%)  |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE  | 0/27                  | 2/23 (9)              | 1/19 (5)              | 0/33                  | 3/102 (3)                     |
| Severe HIE  | 0/17                  | 0/12                  | 0/7                   | 1/8 (13)              | 1/44 (2)                      |
| Rupture of membranes >12 h before birth                               |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE  | 3/25 (12)             | 3/23 (13)             | 1/19 (5)              | 7/33 (21)             | 14/100 (14)                   |
| Severe HIE  | 1/15 (7)              | 2/12 (17)             | 1/7 (14)              | 1/7 (14)              | 5/41 (12)                     |
| Emergency cesarean section, <i>n</i> (%)                              |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE  | 10/27 (37)            | 11/23 (48)            | 12/19 (63)            | 19/33 (58)            | 52/102 (51) <sup>a</sup>      |
| Severe HIE  | 13/17 (76)            | 9/12 (75)             | 5/7 (71)              | 5/8 (63)              | 32/44 (73)                    |
| Instrumental delivery and/or emergency cesarean section, <i>n</i> (%) |                       |                       |                       |                       |                               |
| Moderate HIE  | 20/27 (74)            | 14/23 (61)            | 16/19 (84)            | 27/33 (82)            | 77/102 (75)                   |
| Severe HIE  | 16/17 (94)            | 11/12 (92)            | 6/7 (86)              | 6/8 (75)              | 39/44 (89)                    |

Dec, December; HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy; Jan, January; Jul, July. No statistically significant differences were found between moderate and severe cases over time concerning each of the variables analyzed, except for sentinel event ( $p = 0.037$ ). <sup>a</sup> $p$  value showed  $<0.05$  when severe and moderate HIE cases were both compared.

ate-to-severe HIE group are particularly relevant, as TH is universally accepted as reducing the mortality and disability rates in this specific population [4].

Published studies before the hypothermia era reported a trend toward decreasing incidence of HIE in industrialized countries, with incidence rates around 1–2 per 1,000 live births [2, 13–20]. However, there are very few published data on the temporal changes of HIE in the last decade, when early identification of candidates for TH became mandatory [3, 6, 21]. In addition, most published series do not include all infants diagnosed with HIE, but only those receiving TH [21–23].

As far as we know, only 2 studies have analyzed temporal trends in the proportion of moderate-to-severe HIE grading over time. Kracer et al. [21] reported no trend changes in included infants diagnosed with HIE using the California Perinatal Quality Care Collaborative and California Perinatal Transport System-linked 2010–2012 datasets. Hage and collaborators, in a recently published retrospective cohort study using the National Neonatal Research Database, showed a decrease in moderate and severe HIE cases undergoing TH between 2010 and 2017 [3].

It has been suggested that infants included in TH programs might be less severely affected over time [3, 5], possibly because of increased detection of infants with moderate HIE, and a higher percentage of newborns cooled with mild HIE [3, 21, 24, 25]. Although we are not certain that infants with mild HIE could have been misclassified in our study, we believe this might have happened to a small extent. Our study has the strength of enrolling those infants who qualified throughout a prospective program with common operational criteria [10], and also the use of a homogeneous scale, focused on the recognition of altered alertness which has been shown to be the key item to discriminate between mild and moderate HIE [11].

Our data support the hypothesis that the severity of HIE is decreasing, though the overall number of infants with moderate-to-severe HIE seems to have remained stable. This less severe neurological status is also supported by the lower proportion of infants who developed seizures over time, as also noted elsewhere [3, 5].

In accordance with this trend toward lesser severity of HIE we observed a greater proportion of infants with

less severe perinatal status over time [5]. However, although we confirmed that a more severe status at birth is related to a more severe HIE grading, we failed to find relevant changes over time in the cohort of severe HIE, as temporal trends toward less severe perinatal status were mainly related to moderate HIE cases. Whether this lesser severity of HIE indicates improvement in obstetric management over time cannot be established from our data, although we did not find a relationship between trend changes in obstetric characteristics of the HIE cohort and neurological severity during the study period.

Our overall percentage of 21% of deaths is very similar to the estimated rate of around 15–20% in other series [5, 22–24]. However, in our study, the percentage of deaths refers exclusively to the cohort of infants with moderate-to-severe HIE, while in some series only cooled infants are considered, which facilitates a bias, since infants with mild HIE can be included, or conversely, those who do not receive TH [21, 23]. In contrast to what we saw with severe HIE cases over time, the proportion of deaths did not show relevant trend changes during the study period.

In addition, we did not find a more severe multi-organ score or a relationship between perinatal variables and death rates over the study period. This might be explained by the fact that most deaths are related to EoL decisions involving infants with very severe neurological status, and very few die of systemic organ failure [26].

Our study has some limitations. Although the region involved in our study was included in an HIE screening program, there may be a disparity in the expertise of the different centers in the diagnosis and categorization of the severity of HIE, as well as in the recognition of clinical/or and electrical seizures [27]. However, we believe this specific focus on the identification of HIE in a population setting makes this study unique and more reliable than others with greater difficulties in checking the information contained in databases. Finally, obstetric and perinatal information should be obtained from all births, and not only from those diagnosed with HIE, to establish a relationship with the incidence rates and severity of HIE over time.

In conclusion, the incidence rate of moderate-to-severe HIE within 6 h after birth appears to be stabilized at around 1 per 1,000 births, with a trend over time toward a decrease in the proportion of infants with severe HIE. Although more infants have less severe clinical characteristics of hypoxia-ischemia at birth, and the proportion of

severe HIE has decreased over time, mortality has not shown a significant temporal trend. It would be of interest to learn whether this is the case in other population studies and whether there have been changes in outcome trends in surviving infants since the implementation of TH.

## Appendix

IC-HIE Study Group (Integrated Care Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Study Group):

- Maria del Pilar Jiménez, Pediatrics (Neonatology), Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, Spain.
- Inés Esteban, Pediatrics (Neonatology), Hospital San Pedro de Logroño, Logroño, Spain.
- Miryam Hortelano, Pediatrics (Neonatology), Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, Spain.
- Natalio Hernández, Pediatrics (Neonatology), Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, Spain.
- Marisa Serrano, Pediatrics (Neonatology), Complejo Asistencial de Soria, Soria, Spain.
- M. Teresa Prada, Pediatrics, Hospital El Bierzo, Ponferrada, Spain.
- Pablo Diego Gayte, Pediatrics, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Spain.
- Floren Barbadillo, Pediatrics, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Spain.

## Acknowledgments

We thank Ms. Sara Calvo (Fundación Burgos por la Investigación de la Salud) for statistical support.

## Statement of Ethics

The Clinical Research Ethics Board of the University Hospital of Burgos approved the study with a waiver of informed consent (protocol number 2298).

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Funding Sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Author Contributions

Dr. Cristina Vega-Del-Val and Dr. Juan Arnaez designed and conceptualized the study, played a major role in the acquisition of data, and vouched for the study's accuracy and completeness. They drafted the manuscript for intellectual content of the manuscript. Dr. Alfredo Garcia-Alix contributed to the design of the study, analyzed and interpreted the data, and participated in drafting the manuscript. Dr. Sonia Caserío, Dr. Elena Pilar Gutierrez, Dr. Marta Benito, and Dr. Leticia Castañón played a major role in the acquisition of data and vouched for its accuracy and complete-

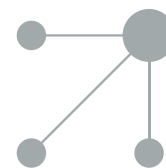
ness. They reviewed and revised the manuscript. Authors named in the "IC-HIE Study Group" played a major role in the recruitment of patients and data collection, and they reviewed and revised the manuscript. All the authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Data Availability Statement

All relevant data are within the manuscript. Data are available on reasonable request.

## References

- 1 Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013 Dec;74(Suppl 1):50–72.
- 2 Ravichandran L, Allen VM, Allen AC, Vincer M, Baskett TF, Woolcott CG. Incidence, intrapartum risk factors, and prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy among infants born at 35 weeks gestation or more. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Dec;42(12):1489–97.
- 3 Hage L, Jeyakumaran D, Dorling J, Ojha S, Sharkey D, Longford N, et al. Changing clinical characteristics of infants treated for hypoxic-ischaemic encephalopathy in England, Wales and Scotland: a population-based study using the National Neonatal Research Database. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Feb 4. Epub ahead of print.
- 4 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 Jun 1;166(6):558–66.
- 5 Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK – analysis of national data. *PLoS One*. 2012;7(6):e38504.
- 6 Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Caserío 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 Mar;8(1):24–9.
- 7 Olsen SL, Dejonge M, Kline A, Liptsen E, Song D, Anderson B, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e591–603.
- 8 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. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Sep;17(5):492–7.
- 9 Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F, et al. [Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application]. *An Pediatr*. 2011 Nov;75(5):341.e1–20. Spanish.
- 10 Arnaez J, Vega C, García-Alix A, Gutierrez EP, Caserío S, Jimenez MP, et al. [Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP)]. *An Pediatr*. 2015 Mar;82(3):172–82. Spanish.
- 11 García-Alix A, Arnaez J, Arca G, Agut T, Alarcon A, Martin-Ancel A, et al. Development, reliability, and testing of a new rating scale for neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2021;235:83–91.e7.
- 12 Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010 Jun;86(6):329–38.
- 13 Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 May;99(5):386–91.
- 14 Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG*. 2000 Apr;107(4):461–6.
- 15 Wu YW, Backstrand KH, Zhao S, Fullerton HJ, Johnston SC. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991–2000. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6):1584–90.
- 16 Becher JC, Stenson BJ, Lyon AJ. Is intrapartum asphyxia preventable? *BJOG*. 2007 Nov;114(11):1442–4.
- 17 Dzakpasu S, Joseph KS, Huang L, Allen A, Sauve R, Young D, et al. Decreasing diagnoses of birth asphyxia in Canada: fact or artifact. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e668–72.
- 18 García-Alix A, Martínez-Biarge M, Díez J, Gaya F, Quero J. [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: incidence and prevalence in the first decade of the 21st century]. *An Pediatr*. 2009 Oct;71(4):319–26. Spanish.
- 19 Blencowe H, Vos T, Lee AC, Philips R, Lozano R, Alvarado MR, et al. Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global levels for 2010: introduction, methods overview, and relevant findings from the Global Burden of Disease Study. *Pediatr Res*. 2013 Dec;74s(Suppl 1):4–16.
- 20 Byford S, Weaver E, Anstey C. Has the incidence of hypoxic ischaemic encephalopathy in Queensland been reduced with improved education in fetal surveillance monitoring? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;54(4):348–53.
- 21 Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr*. 2014 Aug;165(2):267–73.
- 22 Chevallier M, Ego A, Cans C, Debillon T, French Society of N. Adherence to hypothermia guidelines: a French multicenter study of fullterm neonates. *PLoS One*. 2013;8(12):e83742.
- 23 Gardiner J, Wagh D, McMichael J, Hakeem M, Rao S. Outcomes of hypoxic ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia using cool gel packs – experience from Western Australia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 May;18(3):391–8.
- 24 Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, Cook N, DiGeronimo R, Dizon M, et al. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group. *J Perinatol*. 2015 Apr;35(4):290–6.
- 25 Goswami IR, 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.
- 26 García-Alix A, Arnaez J, Cortes V, Girabent-Farres M, Arca G, Balaguer A. Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: most deaths followed end-of-life decisions within three days of birth. *Acta Paediatr*. 2013 Dec;102(12):1137–43.
- 27 Arnaez J, Vega-Del-Val C, Hortiguera M, Benavente-Fernandez I, Martínez-Biarge M, Ochoa Sangrador C, et al. Usefulness of video recordings for validating neonatal encephalopathy exams: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Feb 17. Epub ahead of print.



ORIGINAL

## Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica

Cristina Vega-del-Val<sup>a</sup>, Juan Arnaez<sup>b,c,\*</sup>, Sonia Caserío<sup>d</sup>, Elena Pilar Gutiérrez<sup>e</sup>, Leticia Castañón<sup>f</sup>, Marta Benito<sup>g</sup>, Alfredo Garcia-Alix<sup>c</sup> y Grupo ARAHIP<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neonatología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, España

<sup>b</sup> Departamento de Pediatría (Neonatología), Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, España

<sup>c</sup> Neurología Neonatal, Fundación NeNe, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Pediatría (Neonatología), Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

<sup>e</sup> Departamento de Pediatría (Neonatología), Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>f</sup> Departamento de Pediatría (Neonatología), Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>g</sup> Departamento de Pediatría (Neonatología), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 3 de junio de 2021; aceptado el 16 de julio de 2021

### PALABRAS CLAVE

Hipoxia-isquemia;  
Encefalopatía;  
Asfixia;  
Neonato;  
Recién nacido;  
Hipotermia  
terapéutica

### Resumen

**Introducción:** No disponemos de datos poblacionales en España sobre la aplicación de la hipotermia terapéutica (HT). El objetivo fue examinar la adherencia a los estándares de manejo durante la HT de los recién nacidos (RN) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).

**Método:** Estudio observacional de cohortes, multicéntrico desde el inicio de la HT (2010) en una región extensa española, hasta el año 2019.

**Resultados:** Se incluyeron 133 pacientes, el 72% con EHI moderada y el resto con EHI grave. En el 84% se inició hipotermia pasiva en paritorio. La HT activa comenzó a las 5 h de vida (RIC: 3,3-6,3), si bien, la temperatura diana central (33-34 °C) se alcanzó a una edad de 3,5 h (1;6). Los nacidos extramuros iniciaron la HT activa 3,3 h de media más tarde que los intramuros, pero sin diferencias en la edad a la que se alcanzó la temperatura diana.

El 96% recibió sedoanalgesia. El 100% fue monitorizado con electroencefalografía integrada por amplitud y el 59% con oximetría cerebral. La RM se realizó en el 94% con EHI moderada vs. el 65% con grave;  $p < 0,001$ . Se determinó enolasa neuronal-específica en LCR en el 42% de los pacientes. La duración media del recalentamiento fue de 10 h (RIC: 8-12), sin diferencias según el grado de EHI ( $p = 0,57$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juan.arnaez@neurologianeonatal.org](mailto:juan.arnaez@neurologianeonatal.org) (J. Arnaez).

◇ Más información sobre los componentes del Grupo ARAHIP está disponible en el [anexo 1](#).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.07.008>

1695-4033/© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Cómo citar este artículo: C. Vega-del-Val, J. Arnaez, S. Caserío et al., Adherencia a los estándares en el tratamiento con hipotermia del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.07.008>

*Conclusiones:* La aplicación de la HT cumplió satisfactoriamente con los estándares. No obstante, se detectaron aspectos de la atención mejorables. Auditar la atención al recién nacido con EHI es crucial para conseguir programas con una alta calidad asistencial en cada región.  
© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## KEYWORDS

Hypoxia-ischemia;  
Encephalopathy;  
Asphyxia;  
Newborn;  
Infant;  
Therapeutic  
hypothermia

## Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy

### Abstract

*Introduction:* We do not have population data in Spain on the application of therapeutic hypothermia (TH). The objective was to examine adherence to management standards during TH of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

*Method:* Multicenter observational cohort study from the beginning of TH (year 2010) in 5 hospitals in a Spanish region, until year 2019.

*Results:* 133 patients were recruited, 72% diagnosed with moderate HIE and the rest of them with severe HIE. In 84% of infants, passive hypothermia was started at birth. Active TH was started at a median age of 5 hours of life (IQR: 3.3-6.3), although the central targeted temperature (33-34 °C) was reached at a median age of 3.5 hours (IQR: 1-6). Those born extramural, initiated active TH 3.3 hours on average later than those born intramural, but without differences in the age at which the targeted temperature was reached.

Sedoanalgesia was used in 97%. The 100% were monitored with amplitude-integrated EEG and 59% with cerebral oxymetry. MRI was performed in 94% with moderate HIE vs. 65% with severe;  $P < .001$ . Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid was determined in 42%. The average duration of rewarming was median 10 hours (IQR: 8-12), with no differences depending on the degree of HIE ( $P = .57$ ).

*Conclusions:* The implementation of TH successfully met the standards. However, aspects of care that could be improved were detected. Auditing newborn care with HIE is crucial to achieving programs with a high quality of care in each region.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introducción

En la última década, numerosas sociedades pediátricas han elaborado guías y recomendaciones para ayudar en la implementación de la hipotermia terapéutica (HT) en el recién nacido (RN) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)<sup>1-4</sup>. Sin embargo, su aplicación ha sido dispar en nuestro entorno<sup>5-9</sup>, con diferencias incluso entre las regiones de un mismo país<sup>5,10,11</sup>.

Desde que en 2011 la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) publicase las recomendaciones para facilitar su aplicación clínica<sup>12</sup>, el número de centros en España que ofrecen HT ha venido incrementándose, si bien un estudio alertó que su aplicación era dispar entre regiones, y que existían aspectos de mejora<sup>11,13</sup>. Sin embargo, al contrario que otros países<sup>5-7,10</sup>, no existen datos poblacionales publicados en España que examinen los estándares de aplicación de esta terapia en orden a auditar la calidad asistencial de los programas<sup>14</sup>.

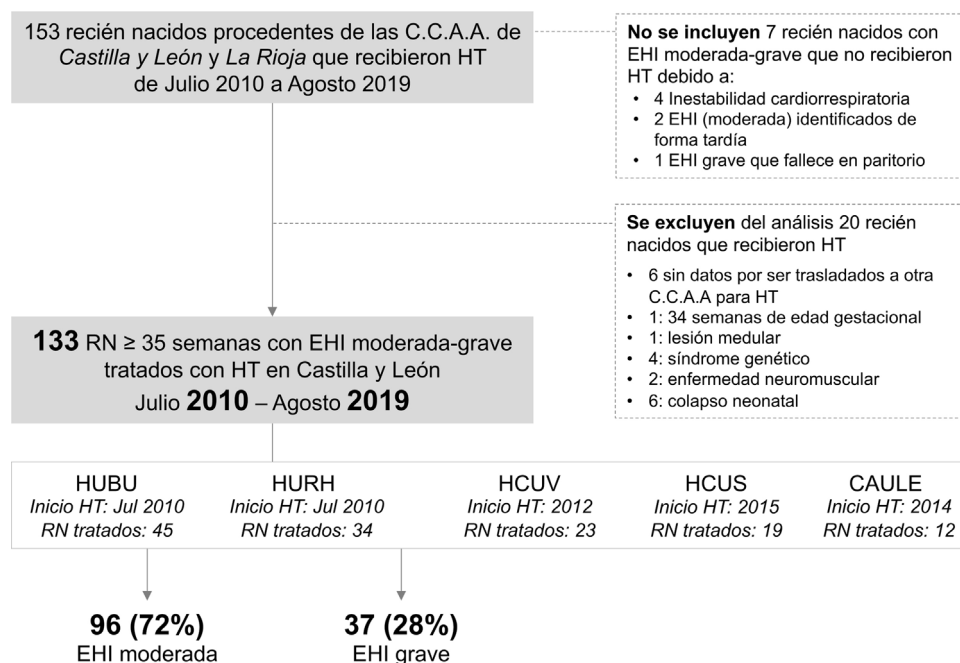
Realizamos un estudio observacional de cohortes multicéntrico con el propósito de examinar: 1) la adherencia a los estándares de manejo de los RN con EHI durante el tratamiento con HT desde su implantación en la región en 2010 hasta 2019, y 2) diferencias en la aplicación de la HT acorde a la gravedad de la EHI y su procedencia.

## Metodología

Estudio observacional de cohortes que incluyó consecutivamente a los RN con diagnóstico de EHI desde julio 2010 a agosto 2019 en los 5 hospitales con unidades neonatales nivel III que ofrecen HT en la Comunidad autónoma (CC. AA.) de Castilla y León, y que reciben pacientes de la misma comunidad (94.226 km<sup>2</sup>; 2 408 millones de habitantes) y de la CC. AA. de La Rioja (5.045 km<sup>2</sup>; 315.675 habitantes). Los 5 hospitales utilizan dispositivos servocontrolados de enfriamiento corporal total: CritiCool® System (MTRE, Yavne, Israel) en 4 centros y Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare Ltd) en un centro. Dos hospitales iniciaron la HT en julio 2010 (Hospital Universitario de Burgos y Universitario Río Hortega de Valladolid), uno en 2012 (Hospital Clínico Universitario de Valladolid), uno en 2014 (Complejo Asistencial Universitario de León) y uno en 2015 (Hospital Clínico Universitario de Salamanca).

Todos los hospitales disponían de protocolos de actuación similares siguiendo las recomendaciones nacionales de la SENEo<sup>12</sup>; y 4 de los 5 participaron en un programa asistencial dirigido a identificar y monitorizar al RN con EHI en las primeras horas de vida<sup>15,16</sup>.

La graduación de la gravedad de la encefalopatía se realizó en las primeras 6 h de vida siguiendo las esca-



**Figura 1** Algoritmo de inclusión y exclusión de los pacientes incluidos en el estudio

CAULE: Complejo Asistencial Universitario de León; HCUS: Hospital Clínico Universitario de Salamanca; HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid; HUBU: Hospital Universitario de Burgos; HURH: Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

las de García-Alix et al. en 4 centros y Sarnat en otro centro<sup>17,18</sup>. Se definió EHI moderada-grave perinatal al RN que presentó alteración de la conciencia (letargia, estupor o coma) después de un parto con antecedentes sugestivos de agresión hipóxico-isquémica perinatal. Esta fue definida por al menos uno de los siguientes: 1) pH de cordón o a la hora de vida  $\leq 7,00$ ; 2) Apgar a los 5 min  $\leq 5$ , y/o 3) necesidad de reanimación con ventilación con presión positiva intermitente más de 5 min, intubación con/sin masaje cardiaco.

El traslado del RN con EHI se realizó a través de un transporte no especializado en el paciente pediátrico en el que participa un médico, una enfermera y un técnico.

Una parte del registro de pacientes se realizó de forma prospectiva dentro del programa de identificación precoz señalado anteriormente. En el resto, la información se recogió de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas, incluyendo: edad de inicio, duración y complicaciones del tratamiento con HT, neuromonitorización y pruebas de neuroimagen, uso de sedoanalgesia, soporte respiratorio, nutrición, uso de antibióticos, afectación multiorgánica y desenlace vital neonatal.

Los trazados de electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) se categorizaron siguiendo la clasificación de patrones<sup>19</sup>.

### Análisis estadístico

Los datos descriptivos son expresados como porcentajes en las variables cualitativas, y de tendencia central y dispersión en las variables cuantitativas. Para la comparación de grupos se utilizaron la prueba de  $\chi^2$  y la t de Student o sus correspondientes pruebas no paramétricas (test de Wilcoxon o la U de Mann-Whitney) cuando las distribuciones no

cumplían la normalidad. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ . El programa utilizado para el análisis estadístico fue SPSS® Statistics v.20.

La realización de este estudio fue aprobada por el comité de investigación y ética del hospital coordinador (CEIC 2298).

### Resultados

Durante el periodo de estudio, 153 RN recibieron HT; 7 RN no se incluyeron por no recibir HT. En el análisis de este estudio se excluyeron 14 RN que recibieron HT en el contexto de otra enfermedad de base, y a 6 RN que recibieron HT en otra CC. AA. (fig. 1).

### Características de la población de estudio

De los 133 RN incluidos, 96 RN (72%) se diagnosticaron de EHI moderada y 37 RN (28%) de EHI grave. Aquellos con EHI grave tuvieron datos perinatales de mayor gravedad, así como mayor frecuencia de crisis, aEEG patológico y afectación multiorgánica ( $p < 0,001$ ). Veintidós de los 28 RN (79%) fallecidos tuvieron EHI grave, y de ellos, el 86% lo hicieron en el contexto de decisiones de adecuación del esfuerzo terapéutico (tablas 1 y 2).

### Adherencia a los estándares según la guía de recomendaciones de la SENEo

En la figura 3 se resume la adherencia de los principales aspectos del manejo recogidos en este estudio acorde a la guía de recomendaciones de la SENEo. Se hace referencia, además, a 2 aspectos que no se recogen en dicha guía:

**Tabla 1** Características perinatales de la cohorte de estudio

|                           | Total<br>N = 133    | EHI moderada<br>N = 96 | EHI grave<br>N = 37 | Valor de p |
|---------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------|
| Extramuros                | 57/133 (43)         | 37/96 (39)             | 20/37 (54)          | 0,105      |
| Sexo, varón               | 81/133 (61)         | 62/96 (65)             | 19/37 (51)          | 0,161      |
| Edad gestacional, semanas | 39 (37-40)          | 39 (37-40)             | 39 (37-40)          | 0,467      |
| Peso nacimiento, gramos   | 3.117 (2.675-3.460) | 3.200 (2.700-3.500)    | 3.030 (2.500-3.275) | 0,036      |
| Parto eutócico            | 18/133 (14)         | 16/96 (17)             | 2/37 (5)            | 0,089      |
| Presentación cefálica     | 118/125 (94)        | 87/92 (95)             | 31/33 (94)          | 1,000      |
| Evento centinela          | 58/131 (44)         | 39/94 (41)             | 19/37 (51)          | 0,306      |
| Apgar 1 min <sup>a</sup>  | 2 (1-3)             | 2 (1-3)                | 0 (0-1)             | 0,000      |
| Apgar 5 min <sup>b</sup>  | 4 (2-6)             | 5 (3-6)                | 2 (0-4)             | 0,000      |
| Apgar 10 min <sup>c</sup> | 5 (4-7)             | 6 (5-8)                | 3 (2-4)             | 0,000      |
| pH cordón <sup>d</sup>    | 6,97 (6,80-7,18)    | 7,02 (6,87-7,20)       | 6,8 (6,79-6,99)     | 0,001      |
| Reanimación avanzada      | 102/133 (77)        | 67/96 (70)             | 35/37 (95)          | 0,002      |

Las variables categóricas se expresan en n/N (%) y las variables continuas en mediana (rango intercuartil).  
EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; Reanimación avanzada: intubación y/o masaje cardiaco y/o fármacos.  
No se dispuso de datos de 1<sup>a</sup>, 1<sup>b</sup>, 27<sup>c</sup> y 31<sup>d</sup> pacientes.

**Tabla 2** Características de la afectación neurológica y sistémica de la cohorte de estudio

|  | Total<br>N = 133 | EHI moderada<br>N = 96 | EHI grave<br>N = 37 | Valor de p |
|--|------------------|------------------------|---------------------|------------|
| <i>Trazado aEEG patológico<sup>a</sup></i>     | 116/133 (87)     | 79/96 (82)             | 37/37 (100)         | 0,000      |
| Pre-inicio de hipotermia                       | 82/120 (68)      | 49/87 (56)             | 33/33 (100)         | 0,000      |
| Durante la hipotermia                          | 114/133 (96)     | 78/96 (81)             | 36/37 (97)          | 0,000      |
| <i>Crisis clínico y/o eléctricas</i>           | 50/133 (38)      | 22/96 (23)             | 28/37 (76)          | 0,000      |
| Pre-inicio de hipotermia                       | 29/133 (22)      | 14/96 (15)             | 15/37 (41)          | 0,001      |
| Durante la hipotermia                          | 38/133 (29)      | 16/96 (17)             | 22/37 (59)          | 0,000      |
| <i>Afectación pulmonar</i>                     | 81/133 (61)      | 52/96 (54)             | 29/37 (78)          | 0,010      |
| Hipertensión pulmonar con uso de óxido nítrico | 18/133 (14)      | 12/96 (13)             | 6/37 (16)           | 0,575      |
| <i>Ventilación mecánica</i>                    | 126/133 (95)     | 89/96 (93)             | 37/37 (100)         | 0,190      |
| <i>Uso de fármacos inotrópicos</i>             | 100/133 (75)     | 66/96 (69)             | 34/37 (92)          | 0,006      |
| <i>Afectación renal</i>                        | 20/133 (15)      | 10/96 (10)             | 10/37 (27)          | 0,016      |
| <i>Afectación hepática</i>                     | 87/133 (65)      | 58/96 (60)             | 29/37 (78)          | 0,051      |
| <i>Coagulopatía</i>                            | 61/133 (46)      | 32/96 (33)             | 29/37 (78)          | 0,000      |
| <i>Trombocitopenia</i>                         | 27/133 (20)      | 17/96 (18)             | 10/37 (27)          | 0,231      |
| <i>Afectación gastrointestinal</i>             | 16/133 (12)      | 8/96 (8)               | 8/37 (22)           | 0,070      |
| <i>Sepsis</i>                                  | 6/133 (5)        | 5/96 (5)               | 1/37 (3)            | 1,000      |
| <i>Fallecimiento</i>                           | 28/133 (21)      | 6/96 (6)               | 22/37 (59)          | 0,000      |
| Edad fallecimiento, h                          | 38 (20,5-87,5)   | 61 (24-227)            | 34 (19-85,75)       | 0,372      |
| Adecuación esfuerzo terapéutico                | 20/27 (74)       | 2/6 (33)               | 18/21 (86)          | 0,024      |

Las variables categóricas se expresan en n/N (%) y las variables continuas en mediana (rango intercuartil).  
*Definiciones:* Afectación pulmonar: necesidad de O<sub>2</sub> suplementario y/o hipertensión pulmonar y/o utilización de óxido nítrico. Afectación renal: creatinina > 1,5 mg/dl. Afectación hepática: hipertransaminasemia AST y/o ALT > 100 U/l. Afectación gastrointestinal: hemorragia y/o enterocolitis necrotizante. Coagulopatía: parámetros de coagulación alterados que requiere trasfusión de plasma fresco congelado y/o factores de coagulación. EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; Plaquetopenia: plaquetopenia que requiere trasfusión de plaquetas. Sepsis: infección con hemocultivo positivo.

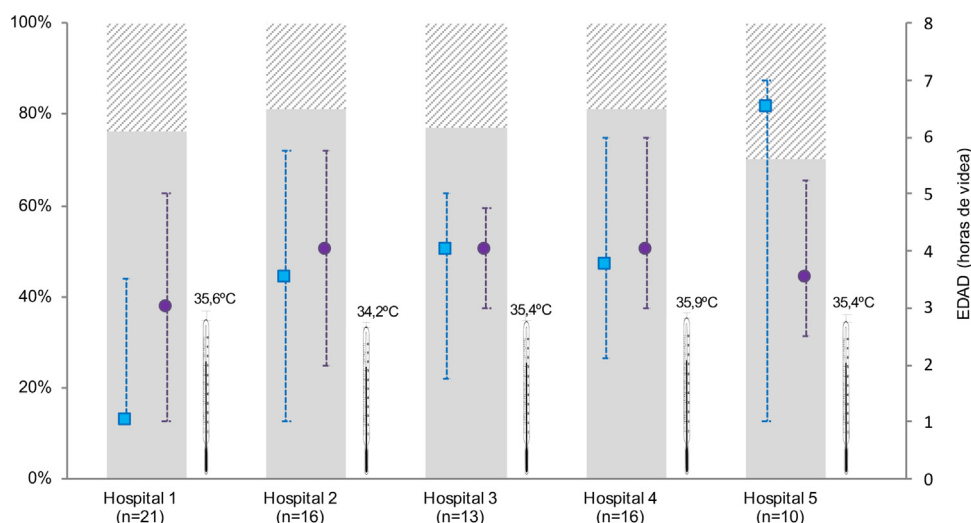
<sup>a</sup> Incluye patrón discontinuo, bajo voltaje, brote supresión o plano.

la monitorización con saturación de O<sub>2</sub> cerebral (rScO<sub>2</sub>) y la determinación de enolasa neuronal específica (ENE) en LCR.

#### Aplicación del tratamiento con hipotermia

En el 84% de los RN se apagó el lecho de calor radiante en paritorio. La edad de inicio de la hipotermia corporal total servocontrolada (HT activa) fue de 5 h de vida (rango

intercuartil [RIC]: 3,3-6,3), con una mediana de 4 h (RIC: 1-6) en aquellos con EHI grave vs. 5 h (RIC: 4-7) en los RN con EHI moderada (p = 0,018). Sin embargo, la temperatura diana central (33-34°C) se alcanzó a una edad de 3,5 h (RIC: 1-6), ya que el 72 y 56% de los RN con EHI grave y moderada, respectivamente, alcanzaron la temperatura diana con las medidas pasivas iniciales, antes de iniciar la HT activa (tabla 3).



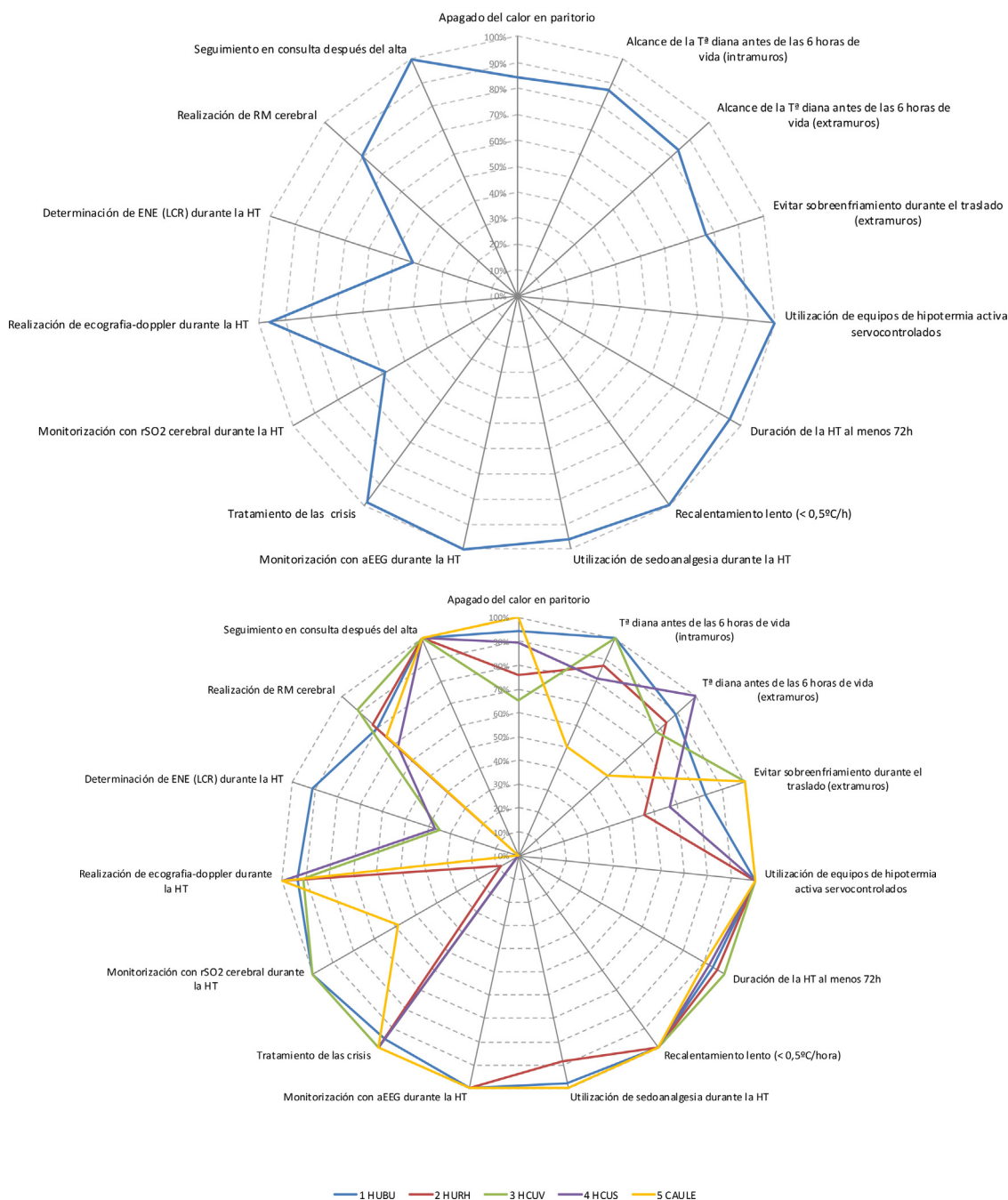
**Figura 2** Características del inicio de la hipotermia de los pacientes intramuros estratificados por hospital. En la figura se muestran solo los pacientes intramuros, para evitar el sesgo de la distribución asimétrica de intramuros-extramuros entre hospitales. Se representa la temperatura al ingreso (mediana) en la unidad neonatal una vez se traslada al recién nacido de paritorio (símbolo termómetro), la edad (mediana, rango intercuartílico) a la que se alcanza la temperatura diana central de 33-34°C (símbolo cuadrado azul), y a la edad a la que se inicia la hipotermia activa (símbolo círculo morado). Las barras representan la distribución de los RN en EHI moderada (gris sólido) y grave (gris rallado). Hospitales: 1 (HUBU), 2 (HURH), 3 (HCUV), 4 (HCUS), 5 (CAULE).

**Tabla 3** Variables relacionadas con la aplicación del tratamiento con hipotermia

|   | Total<br>N = 133 | EHI moderada<br>N = 96 | EHI grave<br>N = 37 | Valor de p |
|---|------------------|------------------------|---------------------|------------|
| Apagado de calor en paritorio   | 97/115 (84)      | 70/82 (85)             | 27/33 (82)          | 0,636      |
| Alcance de la temperatura central diana (33-34°C) con hipotermia pasiva | 79/131 (60)      | 53/95 (56)             | 26/36 (72)          | 0,086      |
| Inicio de hipotermia activa, hdv  | 5 (3,3-6,3)      | 5 (4-7)                | 4 (1-6)             | 0,018      |
| Duración del recalentamiento, h   | 10 (8-12)        | 9,5 (8-12)             | 10 (8-10,5)         | 0,567      |
| Temperatura de llegada al hospital receptor (extramuros), °C            | 33 (33-34,5)     | 34 (33-34,6)           | 33 (32,8-34)        | 0,036      |
| Modificación de la temperatura diana                                    | 27/133 (20)      | 14/96 (15)             | 13/37 (35)          | 0,008      |
| 2 <sup>ario</sup> a hipertensión pulmonar                               | 5/133 (4)        | 5/96 (5)               | 0/37 (0)            |            |
| 2 <sup>ario</sup> a coagulopatía refractaria                            | 4/133 (3)        | 3/96 (3)               | 1/37 (3)            |            |
| 2 <sup>ario</sup> a shock hemodinámico                                  | 6/133 (5)        | 3/96 (3)               | 3/37 (8)            |            |
| 2 <sup>ario</sup> a varios de los anteriores                            | 12/133 (9)       | 3/96 (3)               | 9/37 (24)           |            |
| Retirada de la HT antes de las 72 hdv                                   | 8/133 (6)        | 7/96 (7)               | 1/37 (3)            | 0,442      |
| Sedación  | 128/133 (96)     | 95/96 (99)             | 33/37 (89)          | 0,021      |
| Bolos   | 7/133 (5)        | 5/96 (5)               | 2/37 (5)            |            |
| Perfusión   | 62/133 (47)      | 42/96 (44)             | 20/37 (54)          |            |
| Perfusión y bolos   | 59/133 (44)      | 48/96 (50)             | 11/37 (30)          |            |
| Fármacos  |                  |                        |                     |            |
| Fentanilo   | 54/133 (41)      | 38/96 (40)             | 16/37(43)           | 0,368      |
| Mórfico   | 1/133 (1)        | 1/96 (1)               | 0/37 (0)            |            |
| Fentanilo y mórfico   | 3/133 (2)        | 1/96 (1)               | 2/37 (5)            |            |
| Fentanilo y/o mórfico + midazolam                                       | 70/133 (53)      | 55/96 (57)             | 15/37 (41)          |            |
| Nutrición parenteral  | 81/133 (61)      | 64/96 (67)             | 17/37 (46)          | 0,028      |
| Nutrición enteral   | 13/133 (10)      | 12/96 (13)             | 1/37 (3)            | 0,111      |
| Uso de antibióticos   | 132/133 (99)     | 95/96 (99)             | 37/37 (100)         | 1,000      |

Las variables categóricas se expresan en n (%) y las continuas en mediana (rango intercuartil). EHI: encefalopatía hipóxico-iscuémica; hdv: horas de vida; HT: hipotermia terapéutica activa.





**Figura 3** Características del manejo de los pacientes tratados con hipotermia incluidos en el estudio acorde a la guía de recomendaciones de la SENEo, de forma conjunta (A) y estratificado por hospital (B)

aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud; Eco-doppler: ecografía doppler cerebral; ENE en LCR: enolasa neuronal específica determinada en líquido cefalorraquídeo; HT: hipotermia terapéutica; rSO<sub>2</sub> cerebral: saturación regional de oxígeno cerebral. En las características de «duración al menos 72 h» y «duración del recalentamiento al menos 8 h» no se incluyen los pacientes fallecidos antes de las 72 h de vida, al igual que tampoco se incluyen los fallecidos en el «seguimiento en consulta».

El 57% de los pacientes nació en uno de los hospitales con HT (intramuros), iniciándose en estos la HT activa de forma más precoz que en los nacidos extramuros: mediana de 4 h de vida (RIC: 2-5) vs. 6 h (RIC: 5-8);  $p < 0,001$ . Ajustando por la gravedad de la EHI, los RN nacidos extramuros iniciaron la HT activa 3,3 h más tarde de media (IC 95%: 2,5-4,1) que los intramuros. Sin embargo, no hubo diferencias entre extramuros e intramuros en la mediana de edad a la que

alcanzaron la temperatura central diana: 3 h de vida (RIC: 1-5) vs. 4 h de vida (RIC: 1-6);  $p = 0,21$ , respectivamente.

Treinta y tres pacientes nacieron extramuros y requirieron traslado. La temperatura central a la llegada al hospital receptor en los que tuvieron EHI grave fue de 33 °C de mediana (RIC: 32,8-34) vs. 34 °C (RIC: 33-34,7) en los que tenían EHI moderada;  $p = 0,04$ . El sobreenfriamiento (temperatura < 33 °C) fue más frecuente en aquellos con EHI

grave vs. aquellos con EHI moderada: 6/19 (32%) vs. 7/37 (19%);  $p=0,33$ .

### Duración del tratamiento y complicaciones

El tratamiento con HT se completó en 125 (94%) de los pacientes, y el recalentamiento duró 10h de mediana (RIC: 8-12), sin diferencias según el grado de EHI;  $p=0,57$ . En 27 (20%) de los 133 pacientes fue preciso incrementar la temperatura diana por hipertensión pulmonar, coagulopatía, y/o *shock* hemodinámico graves; con mayor frecuencia en los RN con EHI grave;  $p=0,008$ . De ellos, se llegó a retirar completamente la HT en 8 de los 27 RN antes de cumplir las 72 h (tabla 3).

Dos niños tuvieron necrosis grasa subcutánea. Se utilizó antibioterapia en todos menos en un RN, incluyéndose un aminoglucósido como parte del tratamiento en 114 (86%). Seis pacientes (5%) presentaron sepsis precoz con hemocultivo positivo. Durante la HT, el 61% de los RN recibieron nutrición parenteral, y el 10% enteral (11/13 con enteral trófica).

### Utilización de sedoanalgesia

El 96% de los pacientes recibió sedoanalgesia; el 47% en perfusión. La sedación más utilizada fue la combinación de opiáceo y midazolam en el 53%, seguido de fentanilo en monoterapia (41%). De los 5 niños que no recibieron sedoanalgesia, cuatro tuvieron EHI grave (coma). Todos los pacientes menos uno (127/128) precisaron soporte respiratorio, de los cuáles 121 (94%) tuvieron ventilación mecánica (tabla 3).

### Estudios complementarios para evaluar la afectación neurológica

Todos los pacientes fueron monitorizados con aEEG y el 72% con rScO<sub>2</sub>. La RM se realizó en el 80% de los pacientes; en el 94% de los que tuvieron EHI moderada y en el 46% de los RN con EHI grave;  $p < 0,001$ . La mediana de edad de realización fue de 11 días (RIC: 8-15). De los 22 con EHI grave que fallecieron, solo en 3 se realizó RM.

En el 42% de los RN se determinó ENE en LCR durante la HT, estando el resultado disponible antes de las 24 h solo en 7 de los 56 pacientes.

### Diferencias entre los hospitales participantes en el estudio

El número de RN tratados fue diferente entre los hospitales (tablas suplementarias 1 y 2). Aunque no encontramos diferencias en la edad de inicio de la HT activa, la mediana de edad a la que se alcanzó la temperatura central diana, varió entre 1 h de vida (RIC: 1-4) en el HUBU y 6,5 h (RIC: 1,3-7) en el CAULE;  $p=0,001$ . En este último, la mayoría de los pacientes alcanzó la temperatura diana una vez iniciado el enfriamiento activo (69%). Por el contrario, en el HUBU, el 77% de los RN alcanzaron la temperatura diana con medidas pasivas, antes de iniciar la HT activa (fig. 2, tabla suplementaria 2). Al considerar los estudios complementarios encontramos variabilidad entre centros en la utilización de la rScO<sub>2</sub> y en la determinación de ENE (fig. 3, tabla suplementaria 2).

## Discusión

Por primera vez se ofrecen datos poblacionales en España respecto a la adherencia a los estándares clínicos en el tratamiento con HT del RN con EHI. Se ofrecen, además, datos no bien reflejados en otras series, acerca de las características de los RN según la gravedad de la EHI moderada o grave.

Este estudio multicéntrico muestra que un elevado porcentaje de RN con EHI moderada-grave recibe HT, reflejando un acceso muy satisfactorio a esta terapia en esta región. Es probable que estos buenos datos, que mejoran el 86% referido en un estudio realizado en España para el periodo 2012-2013, estén en relación con la existencia de un programa en nuestra región dirigido a mejorar la identificación de los RN candidatos a recibir HT<sup>15,16</sup>. Desconocemos si existen otros programas similares en nuestro país, pero su difusión puede favorecer la homogeneización de la atención que reciben estos RN<sup>14,20</sup>.

### Alcanzar la temperatura diana antes de las 6 h de vida

Un aspecto relevante de este estudio es la temprana edad a la que se alcanzó la temperatura diana de 33-34 °C. Una mediana de 3,5 h es inferior a la referida en los primeros ensayos clínicos y en otras series publicadas en los que la temperatura diana se alcanzó mayoritariamente después de las 4 h de vida<sup>5,7,21-23</sup>. Esta precocidad, reiteradamente demandada como una estrategia potencial para mejorar los resultados de la HT, está favorecida por el programa de detección precoz de EHI en nuestro ámbito<sup>14,22,24</sup>.

El inicio de las medidas de enfriamiento ya en la sala de partos fue universal y acorde a las recomendaciones internacionales ILCOR<sup>25</sup>. Ello, junto con el inicio de medidas pasivas de enfriamiento en el hospital emisor y durante el transporte, explica que los pacientes nacidos extramuros alcanzasen la temperatura diana a una edad similar a los nacidos intramuros, a pesar de que la HT activa se iniciase en el hospital receptor más tarde<sup>23</sup>. Es necesario, sin embargo, un control estricto de la temperatura, como muestra el hecho que el 23% de los RN trasladados llegasen con sobreenfriamiento a pesar de existir un protocolo de recomendaciones para el transporte<sup>15</sup>. En la mayoría de las regiones españolas existen deficiencias tanto en la disponibilidad de un equipo de transporte neonatal especializado, así como de sistemas de enfriamiento servocontrolados para el traslado<sup>26</sup>.

Las recomendaciones internacionales, incluyendo la SENEo, recuerdan la importancia de hacer un recalentamiento lento cuando se necesite volver a la normotermia o al finalizar las 72 h regladas de HT<sup>12</sup>. Nuestro estudio mostró que el recalentamiento es realizado lentamente, cumpliendo ampliamente con la recomendación de realizarlo a una velocidad inferior o igual a 0,5 °C a la hora<sup>12,25</sup>.

### Sedación y neuromonitorización continua

La adherencia a los estándares establecidos fue muy satisfactoria en la utilización de la sedación y la neuromonitorización.

La sedoanalgesia fue utilizada en prácticamente todos los pacientes, y la gran mayoría precisó ventilación mecánica. Aunque en un porcentaje alto de los casos la necesidad del soporte respiratorio viene determinado por su enfermedad de base, la necesidad de intubación fue señalado en la encuesta nacional como el inconveniente de ofrecer sedación a estos pacientes, por lo que solo un 70% de centros refirieron utilizarla de forma habitual<sup>13</sup>. Un aspecto a resolver, por lo tanto, es qué fármaco o qué combinación de ellos sería la más adecuada acorde a su farmacocinética en HT, con el objetivo de minimizar el disconfort evitando la depresión respiratoria<sup>27</sup>.

Por otro lado, la neuromonitorización fue ampliamente utilizada, principalmente el aEEG y, en menor grado, la rScO<sub>2</sub>. Aunque no existen recomendaciones firmes sobre la monitorización necesaria para el adecuado manejo de estos pacientes, en el caso del aEEG existe amplia evidencia de su utilidad para apoyar a la identificación de los pacientes con EHI, detectar crisis epilépticas, y establecer el pronóstico en los primeros 3 días de vida<sup>28,29</sup>. La utilidad de la rScO<sub>2</sub> en la EHI está aún por establecer, si bien existe creciente evidencia de que aporta información valiosa sobre el balance de aporte y demanda de oxígeno cerebral y sobre el estado y evolución hemodinámica<sup>30,31</sup>.

### Estudios complementarios para establecer la extensión del daño neurológico

La RM aporta información objetiva sobre la gravedad del daño y posee un gran valor pronóstico<sup>32</sup>. Disponer de esta información es especialmente relevante en el marco temporal de los primeros días de vida, cuando pueden considerarse decisiones de redirección del cuidado curativo al paliativo en los pacientes más graves<sup>33</sup>. Aunque la realización de RM fue universal en los pacientes que sobrevivieron, solo fue realizada en 3 de los 22 pacientes con EHI grave que fallecieron. Dado que en la mayoría de estos pacientes (86%) hubo redirección de los cuidados, es claro que el estudio de RM no fue incluido mayoritariamente en el proceso de toma de decisiones. Este es un aspecto de mejora, así como considerar en este contexto la determinación de marcadores neurobioquímicos de daño como la ENE en LCR<sup>34</sup>. Ambas herramientas son particularmente útiles en situaciones de incertidumbre pronóstica al no verse modificadas por la medicación sedante, como sí puede ocurrir con la clínica, el aEEG o la rScO<sub>2</sub>. Tienen como inconvenientes el traslado a la sala de radiología o la realización de una punción lumbar en pacientes graves e inestables, así como las limitaciones en muchos hospitales para disponer del resultado en el marco temporal adecuado<sup>13</sup>.

### Nutrición enteral, antibioterapia y vínculo familiar en hipotermia terapéutica

En nuestra serie, la nutrición enteral solo se utilizó en el 10% de los pacientes, hecho que contrasta con otros grupos<sup>35</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible de cómo administrarla y en qué casos es escasa, aunque parece ser segura, y podría ayudar a adelantar la alimentación oral exclusiva y reducir el tiempo de estancia<sup>35</sup>.

La antibioterapia empírica se utilizó de forma universal en estos pacientes por el mayor riesgo de sepsis precoz<sup>36</sup>. Esta actitud es controvertida frente a la opción de monitorizar los parámetros analíticos e iniciar antibioterapia cuando existan indicios de sepsis, pero ha de tenerse en cuenta que aquellos pueden modificarse por la propia asfixia<sup>37</sup>. Por otro lado, el alto uso de aminoglucósidos es preocupante por cuanto estos han de utilizarse con cautela por el particular riesgo de toxicidad en los RN en HT<sup>38</sup>.

Solo el 6% los padres tuvieron a sus hijos en brazos durante el tratamiento. Se ha descrito estrés y sufrimiento en las familias de los RN que reciben HT, miedo a acercarse a ellos y a participar en sus cuidados<sup>39</sup>. Sin embargo, cuando los padres proporcionan cuidados básicos y de consuelo al RN con HT, experimentan bienestar, se sienten conectados con su hijo e incrementa su rol maternal-parental, siendo una práctica potencialmente segura<sup>39,40</sup>.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas es su naturaleza ambispectiva que condiciona incertidumbre sobre la precisión de los datos registrados en las historias clínicas. Así mismo, la experiencia entre centros en la graduación de la EHI pudo no ser del todo homogénea<sup>16</sup>, si bien creemos que la existencia de un programa dirigido a la identificación de EHI minimiza este sesgo potencial, y es una de las fortalezas del estudio.

### Conclusión

Este estudio pone de manifiesto una magnífica accesibilidad a la HT en esta región española y la precocidad en alcanzar la temperatura diana. También muestra que la aplicación de la HT es acorde a los estándares establecidos. Potenciales aspectos de mejora en nuestro entorno son: a) reducir las diferencias entre centros en la edad a la que se alcanza la temperatura diana; b) en aquellos con EHI grave, implementar el estudio de RM y de biomarcadores de daño en el intervalo temporal de la toma de decisiones sobre redirección del cuidado; c) reducir la utilización de aminoglucósidos, y d) mejorar la integración de la familia en los cuidados del RN con EHI en HT. Estudios similares que auditan la atención al RN con EHI son claves para detectar aspectos de mejora asistencial y conseguir programas con una alta calidad asistencial en cada región.

### Agradecimientos

Agradecemos a Dña. Sara Calvo (Fundación Burgos por la Investigación de la Salud) por el soporte estadístico.

### ANEXO 1. Grupo ARAHIP. Programa para la atención integral al recién nacido con agresión hipóxico-isquémica perinatal

Inés Esteban. Departamento de Pediatría (Neonatología), Hospital San Pedro de Logroño, Logroño, España. Correo electrónico: iesteban@riojasalud.es

María del Pilar Jiménez. Departamento de Pediatría (Neonatología), Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España. Correo electrónico: mjimenezsau@saludcastillayleon.es

Marisa Serrano. Departamento de Pediatría, Complejo Asistencial de Soria, Soria, España. Correo electrónico: ape-nabu@saludcastillayleon.es

Natalio Hernández. Departamento de Pediatría (Neonología), Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España. Correo electrónico: nhernandezg@saludcastillayleon.es

Myriam Hortelano. Departamento de Pediatría (Neonología), Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España. Correo electrónico: mhortelano@saludcastillayleon.es

Maria Teresa Prada. Departamento de Pediatría, Hospital El Bierzo, Ponferrada, España. Correo electrónico: tprada@saludcastillayleon.es

Florentino Barbadillo. Departamento de Pediatría, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España. Correo electrónico: sschuffelmann@saludcastillayleon.es

Pablo Diego Gayte. Departamento de Pediatría, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos, España. Correo electrónico: pdiego@saludcastillayleon.es

## Bibliografía

1. Peliowski-Davidovich A, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2012;17:41-6.
2. Saliba E, Debillon T. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns. *Arch Pediatr*. 2010;17 Suppl 3:S67-77.
3. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). *Brain Dev*. 2012;34:165-70.
4. Barks JD. Technical aspects of starting a neonatal cooling program. *Clin Perinatol*. 2008;35:765-75.
5. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK-analysis of national data. *PloS One*. 2012;7:e38504.
6. Chevallier M, Ego A, Cans C, Debillon T. French Society of N Adherence to hypothermia guidelines: A French multicenter study of fullterm neonates. *PloS One*. 2013;8:e83742.
7. Groenendaal F, Casaer A, Dijkman KP, Gavilanes AW, de Haan TR, ter Horst HJ, et al. Introduction of hypothermia for neonates with perinatal asphyxia in the Netherlands and Flanders. *Neonatology*. 2013;104:15-21.
8. Brotschi B, Grass B, Ramos G, Beck I, Held U, Hagmann C, et al. The impact of a register on the management of neonatal cooling in Switzerland. *Early Human Dev*. 2015;91:277-84.
9. Gerstl N, Youssef C, Cardona F, Klebermass-Schrehof K, Grill A, Weninger M, et al. Management of hypothermia for perinatal asphyxia in Austria - A survey of current practice standards. *Klin Padiatr*. 2015;227:10-4.
10. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr*. 2014;165:267-73.
11. 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.
12. 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-.e3420.
13. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, Grupo de Trabajo E-E, Grupo de Trabajo Esp-Ehi. Unidades de Neonatología. Hospitales terciarios E Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92:286-96.
14. Olsen SL, Dejonge M, Kline A, Liptsen E, Song D, Anderson B, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2013;131:591-603.
15. Arnaez J, Vega C, Garcia-Alix A, Gutierrez EP, Caserio S, Jimenez MP, et al. Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP). *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:172-82.
16. Arnaez J, Vega-Del-Val C, Hortiguera M, Benavente-Fernandez I, Martinez-Biarge M, Ochoa Sangrador C, et al. Usefulness of video recordings for validating neonatal encephalopathy exams: A population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;17:320791.
17. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994;93:234-40.
18. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33:696-705.
19. Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*. 2006;7:76-87.
20. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Human Dev*. 2010;86:345-50.
21. 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;c.340-63.
22. 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.
23. Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, Cook N, DiGeronimo R, Dizon M, et al. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: A report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group. *J Perinatol*. 2015;35:290-6.
24. Garcia-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un «código hipotermia». *Evid Pediatr*. 2010 2010;6:27.
25. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122:516-38.
26. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, Grupo de Trabajo ESP-EHI; Grupo de Trabajo ESP-EHI. Unidades de Neonatología. Hospitales terciarios, España. Holistic approach of the care of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92:286-96.
27. 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.
28. Elshorbagy HH, Azab AA, Kamal NM, Barseem NF, Bassiouny MM, Elsayed MA, et al. Value of electroencephalographic monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11:309-15.

29. Del Rio R, Ochoa C, Alarcon A, Arnaez J, Blanco D, Garcia-Alix A. Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *PloS One*. 2016;11:e0165744.
30. Arriaga-Redondo M, Arnaez J, Benavente-Fernandez I, Lubian-Lopez S, Hortiguera M, Vega-del-Val C, et al. Lack of Variability in Cerebral Oximetry Tendency in Infants with Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Under Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019;9:243–50.
31. Mitra S, Bale G, Meek J, Tachtsidis I, Robertson NJ. Cerebral Near Infrared Spectroscopy Monitoring in Term Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020;11:393.
32. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011;76:2055–61.
33. Wilkinson D. The window of opportunity for treatment withdrawal. *Arch Pediatr Adolesc*. 2011;165:211–5.
34. Leon-Lozano MZ, Arnaez J, Valls A, Arca G, Agut T, Alarcon A, et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *PloS One*. 2020;15:e0234082.
35. Gale C, Longford NT, Jeyakumaran D, Ougham K, Battersby C, Ojha S, et al. Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: A retrospective, UK population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:408–16.
36. Rao R, Lee KS, Zaniletti I, Yanowitz TD, DiGeronimo R, Dizon MLV, et al. Antimicrobial therapy utilization in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): A report from the Children's Hospital Neonatal Database (CHND). *J Perinatol*. 2020;40:70–8.
37. Cilla A, Arnaez J, Benavente-Fernandez I, Ochoa C, Vega C, Lubian-Lopez S, et al. Effect of Hypothermia and Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Levels of C-Reactive Protein during the First 120 Hours of Life. *Am J Perinatol*. 2020;37:722–30.
38. Choi DW, Park JH, Lee SY, An SH. Effect of hypothermia treatment on gentamicin pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43:484–92.
39. Craig AK, James C, Bainter J, Evans S, Gerwin R. Parental perceptions of neonatal therapeutic hypothermia; emotional and healing experiences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33:2889–96.
40. Craig A, Deerwester K, Fox L, Jacobs J, Evans S. Maternal holding during therapeutic hypothermia for infants with neonatal encephalopathy is feasible. *Acta Paediatr*. 2019;108:1597–602.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

# Resuscitation

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/resuscitation](http://www.elsevier.com/locate/resuscitation)

## Letter to the Editor

# Use of neonatologist-performed echocardiography in the management of the infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy during therapeutic treatment: The Spanish registry



Dear Editor,

Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a major cause of death and disability worldwide. These newborns often have multiple organ failure as a result of the hypoxic-ischemic insult. Myocardial dysfunction is manifested mainly in the first days of life by low cardiac output with decreased myocardial contractility, systemic hypotension, and pulmonary hypertension.<sup>1</sup>

In addition, therapeutic hypothermia (TH) as the standard therapy for moderate or severe HIE may have effects on the cardiovascular system, as heart rate and biventricular output are markedly reduced during treatment, with an increased peripheral vascular resistance that affects the redistribution of cardiac output from systemic blood flow preferentially for cerebral perfusion.<sup>1,2</sup>

Recently, Montaldo et al. published, in *Resuscitation*, a relevant study in which they found that infants with HIE and adverse neurological outcome showed a preferential cerebral blood flow redistribution during TH.<sup>2</sup>

Therefore, meticulous haemodynamic assessment and management during TH seems relevant to improve outcomes. The methods most frequently used to evaluate haemodynamic status in this population include measuring cardiac enzymes and electrocardiography. However, the

combination of clinical examination and bedside ultrasound has been shown to improve clinical diagnosis and patient management, and to potentially improve short- and long-term outcomes.<sup>3</sup>

The term ‘neonatologist performed echocardiography’ (NPE) was introduced to describe the use of echocardiography to provide physiological information in real time to support clinical decision-making. However, despite the increasing use of echocardiography in the neonatal clinical practice, there is no established structured training process specifically designed for the neonatologists.<sup>4</sup>

In order to learn the reality of the use of this tool in the total management of the cooled infant with HIE, a national cross-sectional study was carried out in Spain in 2015 using a questionnaire sent to all 57 level III units that offered TH (Table 1). Almost half of the hospitals reported not having professionals with experience in neonatal cardiac ultrasound, demonstrating that knowledge regarding NPE is clearly insufficient in 50% of the centers. Likewise, 77% of the centers do not perform NPE as part of the examination of factors that may contribute to influencing the evolution of the neurological lesion of the newborn, and none of the hospitals reported taking into account the

**Table 1 – Questions regarding infants diagnosed with hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia treatment in your hospital.**

|   | Very often or always               | Often                        | Rarely or never              |
|---|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1 Are there professionals with specific training in neonatal cardiac ultrasound?                                      | 30 (57)                            | 16 (30)                      | 7 (13)                       |
| 2 Do you perform NPE scans in the process of helping to establish neurological status?                                | 13 (23)                            | 16 (29)                      | 27 (48)                      |
| 3 In clinical practice, do you use the information from NPE to establish the prognosis of death or severe disability? | 0                                  | 19 (34)                      | 37 (66)                      |
| 4 How do you rate knowledge at your hospital on performing and interpreting NPE?                                      | Adequate 18 (32)                   | Clearly insufficient 28 (50) | Minimally sufficient 10 (18) |
| 5 How do you see the need for more specific training in performing and interpreting NPE?                              | Interesting but expendable 27 (47) | Much needed 24 (42)          | Not necessary 6 (11)         |

NPE: neonatologist-performed echocardiography.

information of NPE evaluation in the prognosis of death or severe long-term disability.

Series from other countries regarding the use of NPE as a routine evaluation in this pathology are lacking. However, our data suggest there is room for improvement in the evaluation of the cardiac state of the infant with HIE. Comprehensive understanding of the physiological changes that occur in the cooled infant with HIE, and real-time bedside assessment tools, such as near-infrared spectroscopy and NPE as part of drawing the clinical picture, are invaluable aids to decision-making, including the use of volume loads, doses of inotropes, or strategies to modify pulmonary vascular resistance.<sup>5</sup> Hospitals that wish to offer an integrated approach to the infant with HIE should be encouraged to train their own professionals to offer a round-the-clock NPE evaluation of this high-risk population.

## Conflict of interest

All the authors of the letter do not have any conflict of interest to declare.

## REFERENCES

1. Sehgal A, Linduska N, Huynh C. Cardiac adaptation in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *J Neonatal Perinatal Med* 2019.
2. Montaldo P, Cuccaro P, Caredda E, et al. Electrocardiographic and echocardiographic changes during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with long-term adverse outcome. *Resuscitation* 2018;130:99–104.
3. Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger I. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics* 2007;120:372–80.
4. de Boode WP, Singh Y, Gupta S, et al. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: consensus statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). *Pediatr Res* 2016;80:465–71.
5. Groves AM, Singh Y, Dempsey E, et al. Introduction to neonatologist-performed echocardiography. *Pediatr Res* 2018;84:1–12.

Cristina Vega-DeI-Val<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Neonatal Unit, Hospital Universitario of Burgos, Avda Islas Baleares s/n, 09006, Burgos, Spain

<sup>b</sup>Fundación NeNe, Spain

Juan Arnaez<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Neonatal Unit, Hospital Universitario of Burgos, Avda Islas Baleares s/n, 09006, Burgos, Spain

<sup>b</sup>Fundación NeNe, Spain

Alfredo Garcia-Alix<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Dèu, Hospital Sant Joan de Dèu, Passeig Sant Joan de Déu, 2, 08950, Barcelona, Spain

<sup>b</sup>Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup>CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), U724, Fundación NeNe, Madrid, Spain

<sup>d</sup>Fundación NeNe, Spain

\* Corresponding author at: Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Burgos, Spain.

E-mail address: [juan.arnaez@neurologianeonatal.org](mailto:juan.arnaez@neurologianeonatal.org) (J. Arnaez).

Received 24 June 2019

Available online xxx

<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.06.286>

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.