



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Disfunción multiorgánica en el recién nacido con Encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la Hipotermia terapéutica

Miguel M. Alsina Casanova



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència [Reconeixement- Compartigual 4.0. Espanya de Creative Commons](#).

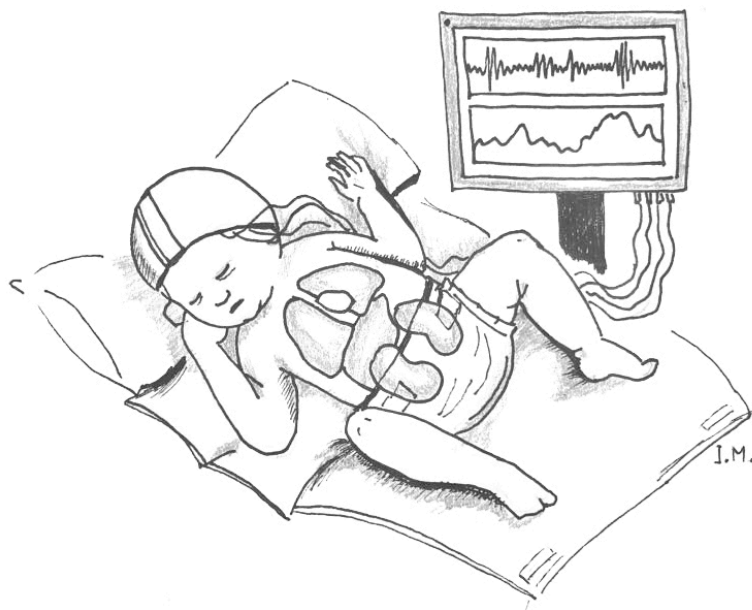
Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento - Compartigual 4.0. España de Creative Commons](#).

This doctoral thesis is licensed under the [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License](#).



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Disfunción multiorgánica en el recién nacido con Encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la Hipotermia terapéutica



TESIS DOCTORAL
Miguel M. Alsina Casanova

DIRIGIDA POR
Dr. Alfredo García-Alix Pérez

BARCELONA 2018



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Medicina
i Ciències de la Salut

El **Dr. Alfredo García- Alix Pérez** de la Universidad de Barcelona, acredita,
como director de tesis, el trabajo titulado:

**“Disfunción multiorgánica en el recién nacido con
encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la
hipotermia terapéutica”**

realizado por el doctorando: **Miguel M^a Alsina Casanova** para optar al
título de Doctor en Medicina. Este trabajo cumple las condiciones en forma y
contenido para ser presentado como tesis doctoral por compendio de
artículos.

Los resultados de este trabajo han sido presentados como
comunicaciones orales o posters en las siguientes reuniones científicas:

- XXV Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal de la SEN.
2015. Sevilla
- 1st Congress of joint European Neonatal Societies. 2015. Budapest

Barcelona, 15 de marzo de 2018

Dr. Alfredo García-Alix Pérez

Agradecimientos

A mi mujer Agnès porque es mi vida y por su sacrificio con buena cara para que esta tesis saliera a la luz

A mis hijos Feliu, Tomás y Mateu porque son mi razón para luchar en todo lo que hago

A mi familia y amigos por su aliento, oraciones y confianza

A mis directores de tesis Alfredo y Ana, por ser mis maestros, por su paciencia y por trabajar a mi lado

A la familia neonatal de Sant Joan de Déu, en especial a Martin Iriondo, por apostar por mí, por enseñarme a trabajar con pasión y de forma integral por el recién nacido y su familia.

A Eli Esteban, que me orientó en un momento decisivo de mi vida, a mis co-R y a todos aquellos que han formado parte de estos maravillosos años de aprendizaje

A todos los coautores, a Nuria Carreras especialmente por su excelente trabajo

Al equipo de Transporte pediátrico de Cataluña que es un orgullo para todos nosotros

A Ignacio, mi mejor amigo, no podía faltar tu aportación visible en este momento

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Asfixia perinatal e implantación de la hipotermia terapéutica en nuestro país	1
1.2	Gradación de la encefalopatía hipóxico-isquémica.....	2
1.3	Gradación de la disfunción multiorgánica en el recién nacido.....	4
1.3.1	Gradación de la disfunción multiorgánica en el recién nacido asfíctico.....	4
1.3.1.1	Era previa a la hipotermia terapéutica.....	4
1.3.1.2	Era de la hipotermia terapéutica	6
1.3.2	Biomarcadores de daño orgánico en el recién nacido asfíctico.....	6
1.3.2.1	Sistema cardiovascular.....	8
1.3.2.2	Sistema renal.....	9
1.3.2.3	Sistema respiratorio	10
1.3.2.4	Sistema hematológico	11
1.3.2.5	Sistema digestivo y función hepática	12
1.3.2.6	Alteraciones del medio interno	12
1.3.3	Perfil de afectación orgánica en el recién nacido asfíctico.	13
1.4	Relación entre la gravedad del daño extraneural y la afectación neurológica	15
1.5	Transporte del recién nacido asfíctico en la era de la hipotermia y eventos	16
	adversos.....	16
2	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	21
2.1	Justificación	21
2.2	Hipótesis.....	22
3	OBJETIVOS.....	25
4	RESULTADOS	29
	Primer artículo.....	31
	Segundo artículo	51
5	DISCUSIÓN	65
5.1	Afectación extraneural en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica	65
	en la era de la hipotermia.....	65
5.1.1	Aspectos epidemiológicos y generales.....	65
5.1.2	La encefalopatía hipóxico-isquémica leve en la era de la hipotermia.....	66
5.1.3	Correlación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica y el daño	
	orgánico.....	67
5.1.3.1	Correlación de la escala de daño orgánico con el grado de encefalopatía hipóxico-	
	isquémica.....	68

5.1.3.2	Correlación del número de órganos afectados el primer día de vida con la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica.....	70
5.1.3.3	Correlación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica y la afectación específica de cada órgano y sistema.....	71
5.1.4	Perfil de daño extraneural. Relación entre los diferentes órganos.....	72
5.1.5	Evolución temporal del daño extraneural en las primeras 72 horas de vida.....	73
5.1.6	Impacto de la hipotermia en el daño extraneural.....	75
5.2	Transporte interhospitalario del paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la hipotermia	77
5.2.1	Aspectos generales.....	77
5.2.2	Correlación del enfriamiento pasivo durante el traslado con la gravedad de la encefalopatía-hipóxico isquémica.....	78
5.2.3	Impacto del transporte en la afectación orgánica del paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica	79
5.3	Mortalidad en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la hipotermia.....	80
5.4	Perspectivas de futuro.....	81
6	CONCLUSIONES.....	85
7	BIBLIOGRAFÍA	89
8	ABREVIATURAS.....	101

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Asfixia perinatal e implantación de la hipotermia terapéutica en nuestro país

Las importantes implicaciones médicas, familiares, sociales y legales que asocia la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en el recién nacido (RN) a término o pretérmino tardío hacen que constituya un problema sociosanitario relevante. Aunque su incidencia en países desarrollados parece haber disminuido a lo largo de los últimos 30 años, sigue afectando aproximadamente a 1,5 de cada 1000 RN vivos(1). En una encuesta realizada entre 2012 y 2013 en 90 centros terciarios de nuestro país se registró una incidencia de EHI moderada o severa de 0,77 por cada 1000 RN vivos(2).

Hace apenas 2 décadas, el tratamiento de estos pacientes quedaba limitado al tratamiento de soporte y anticomercial. Sin embargo, a partir del año 2005 se publicaron ensayos clínicos en RN ≥ 35 -36 semanas de gestación que evaluaban el efecto de la reducción de la temperatura central a 33,5-34,5°C, iniciada antes de las 6 horas de vida y mantenida durante 72 horas, sobre la mortalidad y la discapacidad significativa en los supervivientes con EHI moderada o grave(3-5). Estos estudios mostraron un efecto terapéutico de la hipotermia. La eficacia y la seguridad de la hipotermia terapéutica (HT) han sido ratificadas en distintos metanálisis independientes, pasando a formar parte de la práctica estándar para el manejo del paciente asfíctico con encefalopatía significativa(6).

A finales de la década anterior las Unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de referencia de nuestro país iniciaron la puesta en marcha de protocolos internos de HT(2). En el año 2011 la Sociedad Española de Neonatología publicó una guía de estándares para la aplicación clínica de la HT(7), y en el año 2015 un grupo de expertos elaboró una guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre el manejo integral del RN con EHI(8).

Entre los aspectos que determinarán la efectividad del tratamiento integral del

paciente con EHI destacan aquellos que acontecen en las primeras horas de vida: adecuada reanimación en paritorio, control y mantenimiento de la homeostasis corporal, inicio precoz de la HT y traslado a centros de referencia contemplando la complejidad propia de esta situación concreta. Para ello en Cataluña, donde se cuenta con un equipo de transporte pediátrico especializado, se elaboró un documento de consenso para el transporte del RN asfíctico en HT.

1.2 Gradación de la encefalopatía hipóxico-isquémica

Aunque hay un continuum de gravedad en la EHI, se han diseñado varias escalas que clasifican la gravedad de la encefalopatía con el objetivo de estudiar el comportamiento de estos pacientes y su pronóstico a corto y largo plazo. El primer esquema publicado fue la clasificación de Sarnat(9), que ha sido la más utilizada en ensayos clínicos dirigidos a establecer la eficacia y seguridad de la HT. Este esquema ha llevado a modificaciones que fueron utilizadas posteriormente. Entre las modificaciones posteriores se encuentran los esquemas de Levene(10), Amiel-Tison(11), Thompson(12) y García-Alix(13). La aplicación de esta última se ha extendido en la última década en España y Latinoamérica(2). Estas escalas son más cualitativas que cuantitativas, pero todas reflejan el hecho de que cuanto mayor es el deterioro del estado de alerta y la capacidad de despertar, más grave es la EHI. La escala de García-Alix (AGA) es similar en la parte clínica a la de Sarnat en la premisa de que cuanto mayor es el nivel alterado de conciencia, más grave es la encefalopatía. Sin embargo, hay algunas diferencias que conviene señalar:

- 1) En el estadio 1 (EHI leve) no se considera el estado de hiperalerta como definición del estado de conciencia. Sarnat acuñó el término “hiperalerta” describiendo aquellos recién nacidos en vigilia sostenida hasta 24 horas. Sin embargo en la práctica, rara vez se observa la falta de sueño durante un periodo tan prolongado. Además, hoy en día, en la era de la hipotermia, la gradación de la EHI debe hacerse dentro de las primeras 6 horas de vida. Por ello en este estadio la escala de AGA solo incluye dos características indicadas por Sarnat: hiperexcitabilidad y disminución del tono muscular, que son muy consistentes en esta etapa de gravedad HIE.

- 2) La escala de AGA difiere también de la de Sarnat, en el hecho que no proporciona la evaluación de la función autonómica que en dicha clasificación está definida por 4 ítems: pupilas, frecuencia cardíaca, secreciones bronquiales y salivales y motilidad gastrointestinal. En la práctica clínica hay dificultades para evaluar y considerar este aspecto, principalmente en lo referente a la fiabilidad y reproducibilidad de la valoración de las secreciones bronquiales, salivales y la motilidad gastrointestinal. Por lo tanto, esta clasificación no incluye signos autonómicos.

- 3) La escala Sarnat incluye la valoración del electroencefalograma (EEG), pero no especifica si coincide en el tiempo con la evaluación clínica. La monitorización continua a través de la electroencefalografía integrada en amplitud (EEGa) nos permite evaluar el peor segmento de EEGa de 30 minutos a 1 hora de duración, por lo tanto, los datos clínicos y electroencefalográficos coinciden en el tiempo. En la actualidad, el EEGa continuo ha mejorado la monitorización del RN crítico y es una herramienta a pie de cama en las UCIN, que se debe iniciar inmediatamente cuando el paciente ingresa. Se ha establecido que los valores de referencia, los patrones y la sensibilidad y especificidad del EEGa mejoran mediante la visualización simultánea de un EEG sin procesar, lo que ayuda a la interpretación(14). Actualmente se utilizan varias clasificaciones para describir los trazados de pacientes, incluidos los criterios de voltaje, el reconocimiento de patrones, la ciclicidad y la presencia o ausencia de convulsiones(15). En recién nacidos a término con EHI, el EEGa se utiliza para determinar el pronóstico y el tratamiento, y se ha utilizado como un criterio de inclusión para HT(16). Aunque se debe tener precaución al usar e interpretar la información bajo el efecto de sedantes o medicamentos antiepilépticos(17), el aEEG de base en la escala de AGA se evalúa al mismo tiempo que gradación clínica de la EHI, si bien requiere de la interpretación por un neurólogo neonatal experto.

1.3 Gradación de la disfunción multiorgánica en el recién nacido

El síndrome de disfunción multiorgánica (DMO) se define como la disfunción concurrente de dos o más órganos o sistemas a consecuencia de un daño agudo. Diversos estudios en la población pediátrica, han demostrado una relación estrecha entre el número de órganos dañados con un aumento en los índices de mortalidad(18,19).

La disfunción de un órgano se ha estudiado frecuentemente como una variable dicotómica, sin embargo existen muchos matices en la disfunción de un órgano, y a su vez se trata de un proceso cambiante en el tiempo. Las escalas de valoración continuada de DMO en el paciente crítico, tales como el Daily Pediatric Logistic Organ Dysfunction PELOD(18) score o el Serial Organ Failure Assessment (SOFA) score(19), han permitido demostrar que el grado de DMO y su evolución durante las primeras horas son buenos indicadores pronósticos. Sin embargo, aunque el Daily PELOD está validado en la población pediátrica, hay estudios que demuestran que su aplicabilidad en el RN es controvertida(20). Esto puede explicarse por la singularidad fisiopatológica del periodo neonatal y aún más de las primeras 72 horas de vida de un RN, ejemplificada en las curvas de creatinina, o en el rango de referencia para diversos biomarcadores tales como el tiempo de protrombina o la glucemia, para los que cuales hay todavía una falta de consenso.

1.3.1 Gradación de la disfunción multiorgánica en el recién nacido asfíctico.

Más allá del daño neurológico, la asfixia perinatal es también una de las entidades que con mayor frecuencia causan DMO en el RN(21,22), sin embargo, el daño extraneural ha sido escasamente estudiado.

1.3.1.1 Era previa a la hipotermia terapéutica

A finales de los 90 algunos autores, basándose en definiciones todavía imprecisas del término asfixia perinatal y series cortas de casos, sostenían que, tras un insulto

hipóxico-isquémico perinatal, el único órgano afectado era el sistema nervioso central (SNC)(23). Estos autores se basaban en dos principios: 1) la teoría de que el cerebro es más sensible al daño hipóxico-isquémico que el resto del órganos, 2) la estimación de que la agresión hipóxica en ocasiones ocurre intraútero semanas antes del parto, dando tiempo a la recuperación del resto de órganos, mientras que el cerebro, por su menor capacidad para restablecerse, quedaría dañado. El estudio de A. Martin-Ancel et al.(21) supuso un novedoso y amplio abordaje prospectivo del espectro de daño multiorgánico en el RN asfíctico antes de la aparición de la HT que permitió arrojar luz al respecto. En este estudio, el 82% de los pacientes presentaron DMO y todos los pacientes con EHI grave presentaron afectación de otros órganos, aunque algunos pacientes con EHI leve-moderada presentaron únicamente afectación del SNC. No obstante, hay que tener en cuenta que el espectro de órganos estudiados no incluyó la función hepática ni el sistema hematológico. En este estudio se describió por primera vez la presencia de daño extraneural en ausencia de EHI, lo que contradecía a la teoría que preconizaba la mayor sensibilidad del SNC al insulto hipóxico-isquémico respecto al resto de órganos. Este trabajo fue seguido de otros estudios con resultados acordes poniendo de manifiesto que el DMO es prácticamente universal en los pacientes con EHI(22,24). En consecuencia, en el año 2005 las guías de la Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia adoptaron como condición *sine qua non* que el paciente con daño neurológico secundario al insulto hipóxico-isquémico debía presentar también daño de otros órganos para concluir que esta había sido la causa(25). Si bien la última revisión de las guías publicada en 2014 retiraba la obligatoriedad de este criterio, dada la falta de estudios que evaluaran la correlación entre la EHI y el daño de otros órganos(26).

A pesar de la relevante aportación de estos estudios, el espectro de daño orgánico que describen resulta en la actualidad incompleto, dado que el papel de algunos biomarcadores, hoy en día bien conocido y de utilidad en la práctica clínica, estaba todavía por definir y, por otra parte, los importantes cambios en el manejo clínico de la asfixia perinatal han alterado probablemente, el perfil de daño orgánico en el paciente con EHI.

1.3.1.2 Era de la hipotermia terapéutica

Con la introducción y estandarización de la HT en las últimas décadas, el estudio del perfil de daño extraneural en el RN asfíctico, quedó en un segundo plano, ya que los estudios posteriores se centraron en el impacto de la HT sobre el pronóstico neurológico y vital de estos pacientes y la seguridad de la propia terapia. Los numerosos estudios que evaluaron la seguridad de la HT demostraron la aparición de efectos adversos extraneurales de poca significancia clínica(3-6,27-29). Por otra parte, un aspecto relevante como es el posible beneficio de la HT sobre el resto de órganos, no fue estudiado en los grandes ensayos clínicos, aunque ha sido sugerido en un estudio con un pequeño tamaño muestral(30). Dado que actualmente la HT es considerada práctica estándar en la EHI moderada o grave, no es posible responder prospectivamente a la cuestión acerca del impacto de la HT sobre el daño extraneural. Sin embargo, es preciso interpretar el comportamiento de cada órgano y sistema en el RN asfíctico para poder anticipar su evolución, adecuar el manejo global de estos pacientes y conocer su valor pronóstico.

Es necesario, por lo tanto, entender el daño multiorgánico en el paciente sometido a HT como un balance de tres factores que no es posible desglosar: 1) El daño orgánico derivado del insulto hipóxico-isquémico. 2) Los posibles beneficios de la HT sobre los diferentes órganos y sistemas. 3) Los efectos secundarios de la HT sobre estos.

1.3.2 Biomarcadores de daño orgánico en el recién nacido asfíctico

Aunque son pocos los estudios que se centran en este aspecto, el creciente interés por la asfixia perinatal ha generado secundariamente muchos datos acerca del comportamiento de los órganos o sistemas extraneurales. Estos provienen de tres tipos de estudios: 1) estudios acerca del perfil de seguridad de la HT 2) estudios dirigidos a estudiar el valor pronóstico de algún biomarcador en concreto. 3) artículos de estado del arte que actualizan el conocimiento en este campo.

No hay que olvidar, que la importante evolución del manejo clínico del RN asfíctico en los últimos años, ha tenido probablemente un impacto en el comportamiento del daño extraneural y a consecuencia el contenido de los estudios al respecto ha ido adaptándose a los cambios. En la tabla 1 se detallan los principales estudios que se han centrado en el DMO en el RN asfíctico y las variables empleadas en estos.

Tabla 1. Estudios acerca del daño multiorgánico en asfixia perinatal. Variables orgánicas

	Cardiovascular	Respiratorio	Renal	Gastrointestinal Hepático	Hematológico	Medio interno
Era previa hipotermia						
Martin Ancel A, et. al <i>J Pediatr</i> 1995	Soplo ECG TAS/TAM Rx tórax Ecocardiografía	Test de Silverman Gasometría Rx tórax	Oliguria Proteinuria Urea	Clínica ECN Rx abdomen		
Hankins G, et al. <i>Obstet Gynecol</i> 2002	Inotrópicos CK-MB		Creatinina Oliguria Hematuria Proteinuria	AST ALT LDH	Plaquetopenia Leucocitosis	
Shah P, et al. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.</i> 2004	Inotrópicos ECG	Soporte Ventilatorio FIO ₂	Oliguria Creatinina	AST ALT		
Era hipotermia						
Eicher J, et al. <i>Pediatr Neurology</i> 2005	FC Inotrópicos CK-MB Troponina I	HTP Necesidad de NOi ECMO	Creatinina Oliguria Hematuria		Plaquetopenia CID Neutropenia Anemia Hemoderivados	K+ Na+ pH
Róka A, et al. <i>Acta Paediatrica</i> 2007	Inotrópicos TAM	Soporte ventilatorio FIO ₂	Oliguria	AST ALT		
Sarkar et al. <i>J. Perinatology</i> 2009	Inotrópicos TAM	Soporte ventilatorio FIO ₂ HTP	Creatinina Oliguria Diálisis peritoneal	AST ALT	Plaquetopenia CID Hemoderivados	K+ Na+ Ca

ECG: electrocardiograma. TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. Rx: radiografía. ECN: enterocolitis necrotizante. CK-MB: creatinquinasa fracción MB. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanino aminotransferasa. LDH: lactato deshidrogenasa. FIO₂: fracción inspiratoria de oxígeno. FC: frecuencia cardíaca. HTP: hipertensión pulmonar. NOi: Óxido nítrico inhalado. ECMO: extracorporeal membrane oxygenation. CID: coagulación intravascular diseminada.

Como podemos ver, en la era previa a la introducción de la HT, no todos los estudios reflejaban la afectación hematológica, hepática o del medio interno. Sin embargo, los estudios de seguridad de la HT ponen en relieve la importancia de monitorizar estos sistemas. Por el contrario, la afectación digestiva ha ido quedando en un segundo plano ya que actualmente se adopta una actitud protectora manteniendo a los pacientes a dieta absoluta o con alimentación enteral trófica durante la fase de HT, lo que ha disminuido el riesgo de enterocolitis necrotizante.

Nos parece preciso, en aras de comprender esta tesis y sus aportaciones, detallar el conocimiento actual de la afectación de cada órgano o sistema en el RN asfíctico.

1.3.2.1 Sistema cardiovascular

La incidencia del daño cardiovascular en la asfixia perinatal varía desde el 24-78% según los estudios(31). Se ha demostrado que la HT ocasiona un descenso de la frecuencia cardíaca, sin un impacto clínico relevante(6,32) y que puede aumentar la necesidad de drogas inotrópicas(3,4), aunque, en este punto, el metaanálisis publicado en la Cochrane no mostró diferencias significativas respecto al cuidado estándar(6).

Así mismo, se ha observado que la aparición de signos de isquemia miocárdica en el electrocardiograma, el grado de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medido mediante ecocardiografía y la elevación de las enzimas miocárdicas (principalmente la Troponina T, pero también de la Troponina I y la creatinquinasa-MB), tiene una relación positiva con la severidad de la asfixia o el grado de encefalopatía hipóxico-isquémica (31-34).

Es preciso tener en cuenta que en el momento actual la ecocardiografía como herramienta a pie de cama, no está todavía generalizada en la mayoría de las UCIN de nuestro país, lo que podría cambiar en un futuro próximo. Esto promovería la estandarización de marcadores ecocardiográficos en la monitorización en tiempo real del daño cardiovascular en el RN con EHI.

1.3.2.2 Sistema renal

La falta de una definición consensuada del daño renal agudo en el RN, hace que haya pocos estudios que aporten datos consistentes al respecto. De los datos publicados se infiere que la incidencia de daño renal en la asfixia perinatal se sitúa entre el 30% y el 56%. Hay estudios que demuestran que la presencia de daño renal agudo es un factor independiente para el aumento de la mortalidad y la estancia hospitalaria en el RN asfíctico(35).

En la última década se ha avanzado en la estandarización de una definición para el daño renal agudo en la edad pediátrica intentando adaptar también al RN las clasificaciones Risk, Injury, Loss of kidney function and End-Stage disease (RIFLE) y Acute kidney Injury Network (AKIN), que han sido utilizadas como referencia en estudios monográficos acerca del daño renal en la asfixia perinatal(35–37). Es conocido que el valor absoluto de creatinina en sangre es poco indicativo de la función renal en las primeras 72 horas de vida dado que está influenciado por la creatinina de la madre(38), sin embargo aquellos recién nacidos que presentan daño renal agudo, a diferencia de los RN sanos, presentan una tendencia al aumento de la creatinina. Por ello la clasificación AKIN además del valor absoluto de creatinina gradúa la evolución temporal de este parámetro, desglosando el daño renal agudo en 3 estadios(24,35–37,39). El ritmo de diuresis aumenta progresivamente a lo largo de las primeras 24 horas de vida, pudiendo ser fisiológica una diuresis menor a 1ml/kg/h en este periodo(40). Además, es preciso tener en cuenta que el fallo renal en el RN ocurre frecuentemente en ausencia de oliguria, si bien es cierto que la presencia de insuficiencia renal oligúrica se asocia a mayor mortalidad(38,40).

Cada vez es mayor el número de estudios que evalúan el papel de marcadores de la función tubular en la asfixia perinatal, tales como la β_2 -microglobulina y que preconizan que podrían ser más específicos que la creatinina y la diuresis, sin embargo no son de uso rutinario en la práctica estándar en el momento actual(38).

1.3.2.3 Sistema respiratorio

La afectación pulmonar en el RN asfíctico en la era de la HT es difícil de evaluar e interpretar puesto que generalmente la necesidad de soporte ventilatorio es debida a la depresión neurológica primaria o asociada a fármacos con efecto sedante cuyo uso es habitual mientras el paciente esta sometido a HT para garantizar el confort o como tratamiento anticomercial.

El único estudio de la era previa a la HT que evalúa la afectación intrínsecamente pulmonar, definida como una necesidad de fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂) superior al 40% durante al menos 4 horas, estima una incidencia del 86%(24). De los grandes ensayos clínicos se infiere una incidencia de afectación respiratoria de entre el 78-95%, si bien en la mayor parte de pacientes el grado de afectación fue leve o moderada y no se excluyen aquellos pacientes con soporte ventilatorio por depresión neurológica sin signos de afectación pulmonar. La incidencia de hipertensión pulmonar (HTP) se sitúa entre el 12-25%(3,4,27). Según el metanálisis publicado en la Cochrane la HT no produce una mayor incidencia de HTP ni un aumento de las necesidades de óxido nítrico inhalado (NOi)(41).

Se ha demostrado que la presencia de hipercapnia o hiperoxia en las primeras horas de vida del RN asfíctico, se asocia a un peor pronóstico neurológico(42,43). El uso de índices respiratorios como el índice de oxigenación o el cociente entre presión arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno (PAFI) son marcadores de gran utilidad en el paciente crítico siendo cada vez más usados en el ámbito neonatal(44), sin embargo, conviene tener en cuenta que únicamente aquellos pacientes con mayor gravedad sistémica precisarán de la monitorización invasiva de la tensión arterial y, por lo tanto, solo en estos casos disponemos de gases arteriales, lo que puede dificultar la comparación del grado de afectación respiratoria entre pacientes con diversos grados de encefalopatía hipóxico-isquémica.

1.3.2.4 Sistema hematológico

El efecto de la hipoxia perinatal sobre el sistema hematológico se traduce tanto en un déficit de la coagulación como en una tendencia a la trombosis, debido a una mayor activación plaquetar y a su vez a una alteración en la agregación(45). La HT se ha visto asociada a la aceleración de la formación de microtrombos vasculares y a una disfunción en la coagulación. El sangrado grave o incoercible contraindicaría el inicio de la HT o adelantaría el recalentamiento(5,27).

La incidencia de trombopenia en un estudio de la era previa a la HT fue del 22%(22). En los grandes ensayos clínicos los grupos no enfriados presentaron una incidencia de trombopenia del 28-50% mientras que los pacientes enfriados presentaron una incidencia del 33-58%(3,5,29,41,46). La incidencia de trombopenia por debajo de 150.000/mm³ plaquetas en el metanálisis publicado en la Cochrane fue significativamente mayor en el grupo de pacientes enfriados, sin embargo las diferencias no fueron significativas en la incidencia de coagulopatía ni en la necesidad de hemoderivados(6). Esto concuerda con estudios que demuestran que hay una débil correlación entre el número de plaquetas y la tendencia al sangrado(45).

Aunque clásicamente se utilizan el tiempo de tromboelastina y de protrombina como test *in vivo* para medir la coagulación, estos solo miden el efecto de la cascada de coagulación sin incluir el componente celular, con las limitaciones que comporta. Estas limitaciones se podrían solucionar mediante el uso de la tromboelastografía que mide la capacidad de formación del coágulo, no obstante esta técnica requiere todavía de estudios que permitan su estandarización y la aplicación en el RN(45).

En cuanto a la serie blanca, la hipoxia incrementa la producción leucocitaria y el número de neutrófilos circulantes. Se ha observado un aumento en la cifra de ambos en el RN con mal pronóstico neurológico a largo plazo(22,47). Por otra parte algunos de los principales ensayos clínicos demostraron una mayor incidencia de neutropenia o leucopenia en los pacientes sometidos a hipotermia(5,6), aunque el resultado global del metaanálisis no mostró diferencias significativas(6).

1.3.2.5 Sistema digestivo y función hepática

En las primeras series de pacientes con asfixia perinatal se describe el riesgo de aparición de enterocolitis necrotizante (ECN)(21), por ello, las guías de práctica clínica en el RN con EHI adoptan una actitud conservadora respecto al inicio y aumento de la nutrición enteral en estos pacientes. De manera que en los estudios de la era de la HT la ECN se describe con baja o nula incidencia(3,5,27-29).

Por otra parte, la evaluación del daño hepático es compleja debido a que no existe ninguna variable que por sí sola aporte información suficiente o exclusiva sobre el funcionalismo hepático, es probable que por este motivo, su evaluación no se incluye en varios de los trabajos ya citados, sin embargo la disfunción del sistema hepático por si sola, a diferencia de otros órganos, ha demostrado que afecta significativamente al pronóstico del RN crítico(48). La hepatitis hipóxica produce una elevación rápida, pronunciada y transitoria de las transaminasas, retornando al nivel normal hacia los 10 días del insulto. El pronóstico del daño hepático en sí mismo es favorable y rara vez cursa con fallo fulminante(48-50). El PELOD evalúa la disfunción hepática mediante la disminución del tiempo de protrombina por debajo del 60%, ya que este test evalúa los factores vitamina K dependientes(18). Si bien esta última variable no depende de forma exclusiva de la función hepática, la combinación con la elevación de las transaminasas aumenta la sensibilidad de la gradación del daño hepático.

1.3.2.6 Alteraciones del medio interno

En las escalas de gravedad del niño crítico, se muestra una relación estrecha entre la diselectrolitemia y el pronóstico, lo cual es evidente, ya que las alteraciones hidroelectrolíticas agravan el estado general del paciente crítico y tienen un impacto directo en el SNC(18,19,51). Al mismo tiempo las alteraciones del medio interno pueden reflejar la gravedad del insulto hipóxico-isquémico.

Hasta los grandes ensayos clínicos de la era de la HT no encontramos datos acerca de las alteraciones hidroelectrolíticas en el RN asfíctico. El metanálisis

publicado en la Cochrane recoge únicamente la incidencia de hipokaliemia $<3,5\text{mmol/L}$ sin diferencias entre el grupo sometido a HT y el de práctica estándar(6). El estudio de Eicher et al. estudia la incidencia de hiponatremia $<130\text{mmol/L}$ e hipokaliemia $<3\text{mmol/L}$ sin diferencias entre ambos grupos. Así mismo, este estudio se recoge la incidencia de acidosis durante todo el tratamiento con $\text{pH} <7,25$ siendo significativamente más frecuente en el grupo no enfriado(5). Sin embargo ninguno de estos estudios evalúa el papel de la velocidad de la corrección de la acidosis inicial, lo que podría ser un buen marcador de gravedad sistémica.

Este es por tanto uno de los aspectos peor reflejado en los estudios hasta el momento del paciente asfíctico. Es por lo tanto necesaria, una completa descripción del comportamiento del medio interno y su relación con la gravedad neurológica en la era de la HT.

1.3.3 Perfil de afectación orgánica en el recién nacido asfíctico.

Solo los estudios de la era previa a la HT intentan describir qué órganos se afectan con mayor frecuencia en el RN asfíctico. Estos trabajos tratan de caracterizar en humanos lo que ya se había puesto de manifiesto en modelos animales: tras una agresión hipóxica existe lo que se llama el reflejo de inmersión o apnea cuyo término anglosajón, más conocido, sería “diving reflex”, que favorecería la derivación de sangre a los órganos nobles (cerebro, corazón y suprarrenales) en detrimento de órganos secundarios (piel, hígado, riñón e intestino) que son los órganos más frecuentemente afectados(24). Los resultados de estos estudios, como podemos ver en la tabla 2, son sin embargo dispares, debido probablemente a la diferencia de criterios para definir la afectación de cada órgano y sistema. No obstante, suponen un punto de partida en la descripción de un aspecto que previamente no había sido explorado y nos permiten extraer algunas conclusiones.

El estudio de Martin-Ancel et al. es poco comparable con el resto ya que incluye pacientes con criterios asfixia perinatal sin EHI y de aquí que la frecuencia de

afectación de todos los órganos sea mucho menor que en resto de estudios, por otra parte, aunque el estudio de cada órgano es muy detallado, el espectro de órganos estudiados no incluye los sistema hepático ni hematológico. Según este estudio la afectación renal sería más frecuente que la afectación cardiovascular, respiratoria y gastrointestinal(21). Los estudios de Hankins et al. y Shah et al. incluyen pacientes con EHI, observamos, por lo tanto, que la incidencia de afectación de cada órgano es similar entre ambos estudios. De estos últimos se infiere que la disfunción hepática medida por la elevación de las transaminasas sería el hallazgo más frecuente. El estudio de Hankins et al. describe por primera vez la afectación hematológica que sería claramente menor que la del resto de órganos y sistemas.

Podemos concluir que los estudios de la era previa a la HT muestran un perfil de afectación orgánica acorde con la teoría del *diving reflex*. Siendo mayor la afectación de los sistemas renal y hepático que la disfunción cardiovascular.

Tabla 2. Estudios acerca del daño multiorgánico en asfixia perinatal. Incidencia por órgano y sistema

	Cardiovascular	Respiratorio	Renal	Gastrointestinal	Hepático	Hematológico
Martin Ancel A, et al. <i>J Pediatr 1995</i>	Total: 29%	Total: 26% Grave: 19%	Total: 42% Grave:15%	Total: 29%		
Hankins G, et al. <i>Obstet Gynecol 2002</i>	Total: 78%		Total: 72%		Total:80%	Total: 41%
Shah P, et al. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004</i>	Total: 62%	Total: 86%	Total: 70%		Total:85%	

No debemos pasar por alto que la experiencia clínica nos permite conocer que a lo largo de las primeras 72 horas de vida del RN asfíctico se producen cambios relevantes derivados de una tendencia natural a mejoría y de la acción médica. Se ha demostrado el importante papel de la evolución del DMO en el pronóstico del paciente crítico en la edad pediátrica(18). Por este motivo, sorprende la ausencia de información al respecto en un ámbito tan estudiado como es la asfixia perinatal. Conocer la evolución temporal de estos pacientes nos permitirá anticipar problemas y mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

1.4 Relación entre la gravedad del daño extraneural y la afectación neurológica

La relación entre la gravedad del daño orgánico y la afectación neurológica es un aspecto clínicamente relevante y a la vez escasamente estudiado. Únicamente dos estudios de la era previa a la introducción de la HT hacen referencia a este punto en términos de número de órganos afectados.

En primer lugar el estudio de Martin-Ancel et al., aunque no aborda esta cuestión de forma directa, señala que aquellos pacientes con afectación de solo un único órgano extraneural presentaron EHI leve o moderada mientras que todos los pacientes con EHI grave presentaron afectación de un mayor número de órganos, lo que permite deducir que podría haber una cierta relación directa entre la gravedad de la EHI y el número de órganos afectados(21).

En segundo lugar el estudio de Shah et al. estudia la relación entre el número de órganos afectados incluyendo únicamente 4 órganos y sistemas (cardiovascular, respiratorio, hepático y renal) con un mal pronóstico a largo plazo definido en términos de muerte, parálisis cerebral grave a los 12 meses, ceguera o sordera asociadas a parálisis leve-moderada a los 12 meses, parálisis cerebral moderada con retraso mental a los 24 meses. Este estudio retrospectivo no encontró relación directa entre el número de órganos afectados y el pronóstico a largo plazo, sin embargo es preciso destacar que el espectro de órganos estudiado es incompleto y que no comparó la gravedad de la EHI con el daño agudo del resto de órganos(24).

Por otra parte, como hemos comentado anteriormente, hay múltiples estudios recientes que de forma monográfica han reflejado la relación entre biomarcadores de daño orgánico y la gravedad de la EHI, como es el caso de las enzimas miocárdicas(33,34), hepáticas(33,50) o el daño renal(36), encontrando siempre una correlación positiva entre ambos.

Como puede apreciarse de todo lo señalado, la evidencia científica acerca del daño extraneural en el RN asfíctico es escasa y dispersa, particularmente en la era de

la HT. Siendo necesario actualmente dilucidar el patrón de afectación multiorgánica en el RN con EHI en la era de la HT. Además, es preciso determinar la relación del daño orgánico con el daño del SNC para poder anticipar la evolución orgánica del paciente con EHI según la gravedad de la encefalopatía y viceversa.

1.5 Transporte del recién nacido asfíctico en la era de la hipotermia y eventos adversos

La EHI se ha convertido en una emergencia tiempo-dependiente después de que los ensayos clínicos demostraran la eficacia del enfriamiento iniciado dentro de las primeras 6 horas de nacimiento en la reducción del riesgo de muerte o discapacidad y aumento de la tasa de supervivencia sin discapacidad a los 18-24 meses de edad(28,52). Modelos animales y estudios en la edad pediátrica han indicado que es más probable tener éxito cuanto antes se inicia el enfriamiento después del insulto. Además, la evidencia experimental muestra una falta de eficacia neuroprotectora de la hipotermia si el enfriamiento es diferido(53).

La mayoría de recién nacidos con asfixia perinatal nacen en hospitales no terciarios y deben ser trasladados urgentemente a un centro equipado con un programa de HT para comenzar esta terapia tan pronto como sea posible. Para no retrasar la neuroprotección proporcionada por el enfriamiento, se recomienda comenzar esta intervención en el hospital de origen antes del traslado, apagando las fuentes externas de calor y mantener al RN frío también durante el transporte(54,55). En Cataluña el traslado de estos pacientes es llevado a cabo habitualmente por equipos especializados, si bien esto no ocurre en todas las comunidades autónomas de España(2).

En el momento actual, la mayoría de los recién nacidos asfixiados que se trasladan son enfriados pasivamente, aprovechando la tendencia natural del RN a enfriarse(55-59). Más aún, ya a mediados del siglo pasado Burnard y Cross demostraron que el RN asfíctico presenta una mayor tendencia al enfriamiento espontáneo y una mayor dificultad en alcanzar la normotermia(60). Varios estudios

han evaluado la eficacia y la seguridad del enfriamiento pasivo durante el transporte, las temperaturas objetivo a menudo no se logran y el sobreenfriamiento varía del 11% al 34%(55-59).

Solo dos estudios recientes han comparado el enfriamiento pasivo versus un enfriamiento servo-controlado. El primero, de carácter retrospectivo y ubicado en el Este de Inglaterra, comparó 64 pacientes enfriados pasivamente con 70 RN enfriados mediante un colchón servo-controlado. En el primer grupo un 27% de los pacientes no alcanzaron la temperatura objetivo y un 34% presentó sobreenfriamiento, mientras que en el grupo servo-controlado todos los pacientes lograron la temperatura objetivo antes de llegar al centro de referencia. Así mismo, este grupo precisó un menor tiempo para la estabilización previa al transporte, lo que podría traducir una mayor eficiencia del sistema de control térmico(61). El segundo estudio ubicado en California, fue un ensayo clínico randomizado que comparó 49 pacientes transportados con enfriamiento pasivo versus 51 RN enfriados mediante servo-control. En este caso el control térmico también fue mayor en el grupo servo-controlado, sin embargo no hubo diferencias significativas en el tiempo de estabilización. Conviene destacar que en este estudio se describieron errores en los dispositivos de enfriamiento servo-controlado, lo que hace referencia a la necesidad de contemplar la curva de aprendizaje para introducir cualquier novedad en el manejo clínico del RN crítico. Esta evidencia, por el momento limitada, parece apuntar a que un enfriamiento servo-controlado presentaría ventajas respecto al enfriamiento pasivo(62).

Ninguno de los estudios hasta el momento, sin embargo, describe las complicaciones médicas durante el transporte ni indica si la eficacia en el mantenimiento las temperaturas objetivo y las complicaciones están relacionadas con la gravedad de la EHI en las primeras 6 horas de vida.

En el momento actual, por lo tanto, se necesitan más estudios tanto observacionales sobre el traslado en hipotermia pasiva y las complicaciones que acontecen durante el transporte, como ensayos clínicos que comparen diferentes estrategias de enfriamiento. Esta falta de información ha condicionado la ausencia

de guías clínicas basadas en la evidencia que se dirijan al transporte del RN asfíctico en hipotermia.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 Justificación

La aproximación al paciente asfíctico desde el punto de vista neurológico es el aspecto más fundamental de esta entidad clínica pero resulta incompleta. El insulto hipóxico-isquémico altera la homeostasis global del RN afectando a los diferentes órganos y sistemas, lo que puede jugar un papel en el agravamiento y perpetuación del proceso desencadenado por la agresión hipóxico-isquémica y por lo tanto en el daño secundario del SNC.

Tal y como se ha detallado en la introducción, la evidencia científica acerca del daño extraneural en el RN asfíctico es escasa, los estudios de mayor calidad pertenecen a la era previa a la implantación de la HT y, a pesar de su valor científico, sus conclusiones pueden resultar, en algunos puntos, obsoletas. Los estudios de la era de la HT son frecuentemente monográficos o dirigidos a otros objetivos y aportan información en este punto de forma secundaria y dispersa.

El RN con EHI sometido a HT presenta con frecuencia una alteración de múltiples biomarcadores, a veces difícil de predecir, interpretar y tratar. Por lo tanto, es preciso definir la afectación multiorgánica en el RN con EHI en la era de la hipotermia y aportar una nueva evaluación global del daño orgánico que permita identificar y analizar las variables más indicativas de los cambios en la homeostasis y a su vez determinar su relación con el daño neurológico. De la misma manera, estudiar su comportamiento en el tiempo y caracterizar el perfil del daño multiorgánico durante toda la fase aguda de la encefalopatía, nos permitirá anticipar problemas así como dirigir, priorizar y sistematizar la evaluación del amplio abanico de cambios que objetivamos en el tiempo. Todo ello puede traducirse en una mejoría en el manejo de estos pacientes.

Dado que la mayor parte de RN con EHI clínicamente relevante nacen en centros que no disponen de HT, han de ser trasladados a centros de referencia tras iniciar hipotermia pasiva desde la sala de partos. El transporte de estos pacientes supone

un reto, principalmente por la necesidad de mantener la temperatura en el rango de seguridad. Conocer la relación entre la gravedad de la EHI y el enfriamiento pasivo permitirá adecuar las medidas físicas. Así mismo, es necesario conocer cuales son los eventos adversos que se deben anticipar durante el transporte para anticiparse mediante una monitorización más estrecha.

2.2 Hipótesis.

En base a los resultados de estudios anteriores y la experiencia clínica, se establecieron las principales hipótesis de trabajo:

- 1- La presencia y la gravedad global del daño multiorgánico se correlacionan con el grado encefalopatía hipóxico-isquémica.
- 2- El espectro del daño multiorgánico no es uniforme en cada uno de los grupos definidos por la gravedad de la EHI, lo que podría deberse al tiempo y mecanismo de agresión hipóxico-isquémica.
- 3- La respuesta al insulto hipóxico-isquémico de los diversos órganos y sistemas es variable en términos de susceptibilidad y gravedad del daño producido.
- 4- La afectación orgánica alcanza su mayor gravedad en el primer día de vida, con una tendencia a la mejoría en las primeras 72 horas de vida.
- 5- La gravedad de la EHI se relaciona directamente con un mayor riesgo al sobreenfriamiento durante el transporte.
- 6- La aparición de efectos adversos durante el transporte se relaciona con la gravedad de la EHI.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

De acuerdo con las hipótesis descritas, los objetivos planteados en los estudios que conforman esta tesis doctoral son los siguientes:

- 1- **Primer estudio:** **Alsina M**, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayá F, García-Alix A. The severity of Hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with Multiple organ dysfunction in the Hypothermia Era. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2017;18:234–40.

Objetivo general:

- Establecer la relación entre la gravedad y el espectro completo del daño multiorgánico y el grado de EHI en la era de la hipotermia.

Objetivos específicos:

- Describir el perfil de daño orgánico según el estadio de EHI.
- Describir qué órganos se afectan con mayor frecuencia y cuales lo hacen con mayor gravedad en el paciente con EHI.
- Caracterizar el perfil temporal del daño multiorgánico en las primeras 72 horas de vida.

2- Segundo estudio: Carreras N, **Alsina M**, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix A. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr (Rio J). 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.05.009>.

Objetivo general:

- Establecer la eficacia de la hipotermia pasiva durante el transporte en relación con el grado de EHI.

Objetivos específicos:

- Describir los principales eventos adversos que se presentan en el transporte del RN con EHI en hipotermia pasiva.
- Establecer si existe relación entre la gravedad sistémica y la frecuencia de eventos adversos durante el transporte interhospitalario con el grado de EHI.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Los resultados de los dos estudios presentados han sido publicados en dos artículos que se presentan a continuación, de los cuales el doctorando es el primer autor en el artículo principal y el segundo autor en el segundo artículo. Estos artículos han sido publicados en revistas situadas en el primer cuartil de factor de impacto de sus áreas de conocimiento.

Primer artículo

The severity of Hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with Multiple organ dysfunction in the Hypothermia Era.

Alsina M, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayá F, García-Alix A.

Pediatric Critical Care Medicine. 2017;18:234–40.

ISI Journal Citation Reports Ranking ® 2016: 10/33 in Critical Care Medicine; 19/120 in Pediatrics.

Impact factor 2016: 3.495

Segundo artículo

Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy.

Carreras N, **Alsina M**, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix A.

Jornal de Pediatria (Rio Janeiro). 2017.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.05.009>

ISI Journal Citation Reports Ranking ® 2016: 42/120 in Pediatrics.

Impact factor 2016: 2.081

Primer artículo

**The severity of Hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with
Multiple organ dysfunction in the Hypothermia Era.**

Alsina M, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayá F, García-Alix A.

Artículo publicado en:
Pediatric Critical Care Medicine. 2017;18:234–40.



The Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Correlates With Multiple Organ Dysfunction in the Hypothermia Era

Miguel Alsina, MD¹; Ana Martín-Ancel, MD, PhD¹; Ana Alarcon-Allen, MD, PhD^{2,3}; Gemma Arca, MD, PhD⁴; Francisco Gayá⁵; Alfredo García-Alix, MD¹

Objectives: The objectives are to 1) determine whether there is a positive correlation between the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy and multiple organ dysfunction and 2) evaluate the organ dysfunction pattern in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy in the hypothermia era.

Design: Retrospective observational study of prospective data collected between April 2009 and December 2012.

Setting: The study took place in the neonatal ICU of Hospital Sant Joan de Déu–Hospital Clínic of Barcelona.

Patients: Prospective consecutive newborns with greater than or equal to 36 weeks of gestation, greater than or equal to 1,800 g of weight at birth, and a diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy was included.

Interventions: Severity of hypoxic-ischemic encephalopathy was established before starting controlled hypothermia. Six organ systems and 23 clinical and laboratory variables were studied by means of an asymmetrical grading scale. Data were recorded daily during the first 72 hours of life.

Measurements and Main Results: Seventy-nine patients were studied. All presented with multiple organ dysfunction on day 1. There were differences in the number of affected organs on day 1 according to hypoxic-ischemic encephalopathy stage ($p < 0.001$). Scale scores correlated positively with the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy (area under the curve ranged from 0.77 to 0.87 on every day studied). There were significant differences in the severity of dysfunction of each organ system among the three hypoxic-ischemic encephalopathy stages ($p < 0.05$). Although the most frequently involved were hepatic and pH and electrolyte imbalance, the most severely affected were the respiratory and cardiovascular systems.

Conclusions: In the hypothermia era, multiple organ dysfunction continues to be almost universal in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. There is a high correlation between the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy and multiple organ dysfunction during the first 3 days of life. A high index of suspicion of relevant multiple organ dysfunction is required in infants admitted with a diagnosis of severe hypoxic-ischemic encephalopathy. Patients with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy present wide variability in the severity of multiple organ dysfunction. In the absence of multiple organ dysfunction, a perinatal hypoxic-ischemic origin of acute severe neonatal encephalopathy should be carefully reconsidered. (*Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:234–240)

Key Words: biomarker; hypothermia; hypoxic-ischemic encephalopathy; illness severity score; multiple organ dysfunction; perinatal asphyxia

¹Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Spain.

²Department of Pediatrics, Neonatal Unit, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom.

³Department of Neonatology, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁴Division of Neonatology, Clinic-Maternitat Hospital. University of Barcelona, Spain.

⁵Bioestadistics Unit, La Paz University Hospital, Madrid, Spain.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/pccmjjournal>).

The authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

Address requests for reprints to: Miguel Alsina, MD, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Passeig Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues del Llobregat, Barcelona, Spain. E-mail: malsinac@hsjdbcn.org

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000001068

Perinatal asphyxia is a major cause of multiple organ dysfunction (MOD) in the newborn (1–4). The reported prevalence of MOD in asphyxiated newborns is uneven, in part, due to differences in inclusion criteria, organ systems studied, and terms used to define dysfunction in each organ system. However, the most recent studies indicate that a large majority of patients with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) develop MOD, and most of them present with dysfunction in a large number of organ systems (1–4).

The introduction of therapeutic hypothermia in the last decade has led to the publication of safety studies that revealed minimal organ injury from hypothermia (5–8). A beneficial effect of this therapy over organ systems other than the CNS has been suggested (4), but the frequency, severity, and temporal course of MOD in newborns with HIE evaluated for inclusion in hypothermia therapy programs have not been examined. Furthermore, only scarce data about the correlation of extracerebral damage and the severity of HIE are available. This information might help to anticipate the evolution of MOD according to the severity of HIE and vice versa.

This study evaluates a thorough profile of MOD by means of an asymmetrical grading scale, in a large cohort of patients with the entire spectrum of HIE severity. The aims of the study were 1) to analyze the correlation between HIE and MOD and 2) to assess the severity and spectrum of MOD in infants with HIE.

METHODS

Patients

The study population included infants consecutively born at greater than or equal to 36 weeks of gestational age and greater than or equal to 1,800 g, admitted to Hospital Sant Joan de Déu–Hospital Clinic of Barcelona, between April 2009 and December 2012. Infants qualified if they presented with HIE within the first 6 hours of life, defined by the two following conditions: 1) neonatal encephalopathy, defined as a syndrome of neurologic dysfunction manifested by a subnormal level of consciousness

with or without seizures, or palmary hyperexcitability (tremor, overactive myotatic reflexes, hypersensitivity to stimulation, or startle responses), and 2) at least one of the following clinical surrogates of hypoxic-ischemic insult: altered fetal heart rate pattern, sentinel event, labor dystocia, Apgar less than or equal to 5 at 5 minutes, or acidosis at birth ($\text{pH} \leq 7.0$ in arterial umbilical cord). Newborns were excluded if they presented with 1) congenital abnormalities, 2) other identifiable etiologies of neurologic dysfunction, or 3) if parents refused consent.

The severity of HIE was graded according to our previously reported score including the Amplitude-integrated electroencephalogram (aEEG) background (**Supplementary Table 1**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/PCC/A370>) (9). Newborns with moderate or severe HIE underwent whole-body hypothermia. All patients were evaluated and treated according to a strict clinical protocol for the integrated management of HIE. Contraindications for hypothermia included a moribund state, refractory severe pulmonary hypertension, and refractory bleeding. Hospital Sant Joan de Déu research ethics board approved the study.

Evaluation of Multisystem Dysfunction

A scale to graduate the severity of MOD was designed (**Table 1**). Six organ systems with a total of 23 parameters were studied. For each organ system, three degrees of severity were established (1–8, 10–19). All variables were scored on an asymmetric scale, as described in the Pediatric Logistic Organ Dysfunction score (20). Laboratory tests were performed at admission and at 12,

TABLE 1. Multiple Organ Dysfunction Scale

Organ System Variables	Score			
	0	1	10	20
Cardiovascular				
Troponin T ($\mu\text{g/L}$)	< 0.1	0.1–0.243	≥ 0.244	≥ 2 drugs
	and	or	or	
Need for vasoactive drugs ^a	No	1 drug < 24 hr	1 drug ≥ 24 hr	
Renal				
Plasma creatinine (mg/dL)	< 1 and	1–1.25 or	1.26–1.5 or	> 1.5 or
				$\uparrow \geq 0.3$ in 24 hr
Diuresis (mL/kg/hr)	≥ 1 and	0.99–0.51	≤ 0.5	or
Need for replacement therapy	No			Yes
Respiratory				
Need for respiratory support due to other causes than central apnea or pharmacological effect ^b	No	Noninvasive ventilation or High-flow nasal cannulae or Mechanical ventilation < 24 hr or $\text{FiO}_2 \geq 0.4$ or ≥ 0.4 for < 24 hr	MV ≥ 24 hr or $\text{FiO}_2 \geq 0.4$ and for ≥ 24 hr	Nitric oxide or High-frequency oscillatory ventilation

(Continued)

TABLE 1. (Continued). Multiple Organ Dysfunction Scale

Organ System Variables	Score			
	0	1	10	20
Hematological				
Leukocyte count (mm ³)				
Lower limit	≥ 4.5 and	< 4.5 or		
Upper limit	≤ 30 and	> 30 or		
Platelet count (mm ³)	≥ 150 and	149–51 or	50–21	≤ 20
Activated partial thromboplastin time (sec)	≤ 45 and	> 45 or	or	or
No. of platelet or fresh frozen plasma concentrate (units)	0	≤ 2 in 24 hr	> 2 in 24 hr	≥ 4 in 24 hr
Hepatic				
Glutamic oxaloacetic transaminase or glutamic pyruvic transaminase (U/L)	< 100 and	≥ 100 or	≥ 500 and	≥ 1,000 and
Prothrombin activity (%)	> 60	≤ 60	< 40	≤ 20
pH and electrolytic imbalance ^c				
pH (≥ 12 hr of life)				
Upper limit	≤ 7.45 and	7.46–7.55 or	7.56–7.59 or	≥ 7.6 or
Lower limit	≥ 7.35 and	7.34–7.20 or	7.19–7.11 or	≤ 7.10
Na ⁺ (mmol/L)				
Upper limit	≤ 145 and	146–159 or	≥ 160 or	
Lower limit	≥ 135 and	134–121 or	≤ 120 or	
K ⁺ (mmol/L)				
Upper limit	≤ 5.5 and	5.6–6.4 or	≥ 6.5 or	
Lower limit	≥ 3.5 and	3.4–2.6 or	≤ 2.5 or	
Ionic Ca ⁺ (mmol/L)				
Upper limit	≤ 1.3 and	1.31–1.49 or	≥ 1.5 or	
Lower limit	≥ 1	0.99–0.71	≤ 0.7	

^aUse of inotropic agents in our unit is aimed at maintaining a mean blood pressure above 40 mm Hg. Dobutamine and dopamine are drugs of first choice and rescue epinephrine and hydrocortisone are used.

^bAccording to the protocol in force in the unit, the ventilation mode of onset is conventional pressure ventilation, whereas high-frequency ventilation would be the rescue mode.

^cValues of pH were temperature corrected. According to the current protocol, initial intake volume is between 40 and 50 mL/kg/d for the first 24 hours, with routine administration of 10% calcium gluconate at 2 mEq/kg/d. Sodium and potassium are introduced in the subsequent days, depending on urine output and serum electrolyte values.

24, 48, and 72 hours of life. The score was measured daily during the first 3 days of life. For each variable, the most abnormal value measured on each day was chosen to contribute to that day's score (20). If one value of a variable was not available, it was estimated by the mean of the previous and the following values (15). Neither blood gas nor electrolyte values were extrapolated.

Statistical Analysis

Numerical variables were expressed as mean and SD or median and interquartile range and categorical variables as frequencies and percentages. HIE stages were compared by univariate

analysis. Distribution of quantitative variables was compared with the Kruskal-Wallis test. Differences between qualitative variables were analyzed with chi-square or Fisher exact tests. Receiver operating characteristic curves were constructed to correlate MOD scale scores and HIE stages. Dichotomous variables were created for each organ-system: 1) no involvement/mild involvement versus moderate-to-severe involvement and 2) no involvement versus mild-to-severe involvement; positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for significant HIE (moderate or severe) versus mild HIE were estimated. Statistical analyses

TABLE 2. Perinatal Data According to Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Stage

Perinatal Data	Total	Mild HIE	Moderate HIE	Severe HIE	p
	79	23 (29)	25 (31)	31 (39)	
Gestational age, mean (SD), weeks	38.8 (1.8)	38.3 (2)	38.6 (2)	37.9 (2.6)	0.54
Birth weight, mean (SD), grams	3170 (570)	3282 (601)	2977 (498)	2994 (651)	0.10
Male, n (%)	55 (69)	15 (65)	18 (72)	22 (71)	0.86
Outborn birth, n (%)	54 (68)	8 (35)	20 (80)	26 (84)	< 0.001
Age at admission, mean (SD), hours	3.9 (3.3)	1.8 (2.4)	4 (2.5)	5 (3.6)	0.001
Growth restriction, n (%)	10 (13)	2 (9)	5 (20)	3 (10)	0.51
Sentinel event, n (%)	24 (30)	6 (26)	10 (40)	8 (26)	0.48
Labor dystocia, n (%)	73 (92)	19 (83)	23 (92)	31 (100)	0.03
Emergency cesarean section, n (%)	62 (66)	6 (26)	19 (76)	27 (87)	< 0.001
Meconium-stained liquor, n (%)	25 (31)	4 (17)	5 (20)	16 (51)	0.012
Altered heart rate pattern, n (%)	57 (72)	11 (48)	19 (76)	27 (87)	0.007
Apgar 1 min, median (IQR)	2 (1–4)	3 (2–4)	2 (1–3)	2 (0–3)	0.04
Apgar 5 min, median (IQR)	5 (3–7)	6 (5–7.8)	6 (3.3–7)	4 (1–5)	< 0.001
Apgar 10 min, median (IQR)	7 (6–8)	7 (7–8)	7 (6–8)	5 (3.8–7)	0.002
Artery pH at birth, mean (SD)	6.94 (0.19)	7.06 (0.16)	6.87 (0.17)	6.92 (0.19)	0.003
Advanced resuscitation ^a , n (%)	53 (67)	13 (56)	15 (60)	25 (80)	0.11
Whole-body hypothermia, (72 hr) n (%)	58 (73)	0 (0)	25 (100)	28 (90)	< 0.001
Hospitalization, mean (SD), d	11 (10.5)	8.9 (9.4)	12.3 (5.3)	10.7 (13.6)	0.001
Neonatal death, n (%)	22 (28)	0 (0)	1 (4)	21 (67)	< 0.001

HIE = hypoxic-ischemic encephalopathy, IQR = interquartile range.

^aIncluded intubation for ventilation, chest compressions, or use of medications (epinephrine, sodium bicarbonate, and volume expansion).

were performed using SPSS version 20 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Eighty-six patients were enrolled; seven patients were excluded (one with cerebral stroke, two with cerebral vascular malformations, and four with sepsis-meningitis proven by cultures). Perinatal data are shown in Table 2. Differences between the three HIE stages were found with regard to: labor dystocia, emergency caesarean section, presence of meconium-stained liquor, umbilical cord artery pH at birth, Apgar scores at 1, 5, and 10 minutes, outborn birth, and age

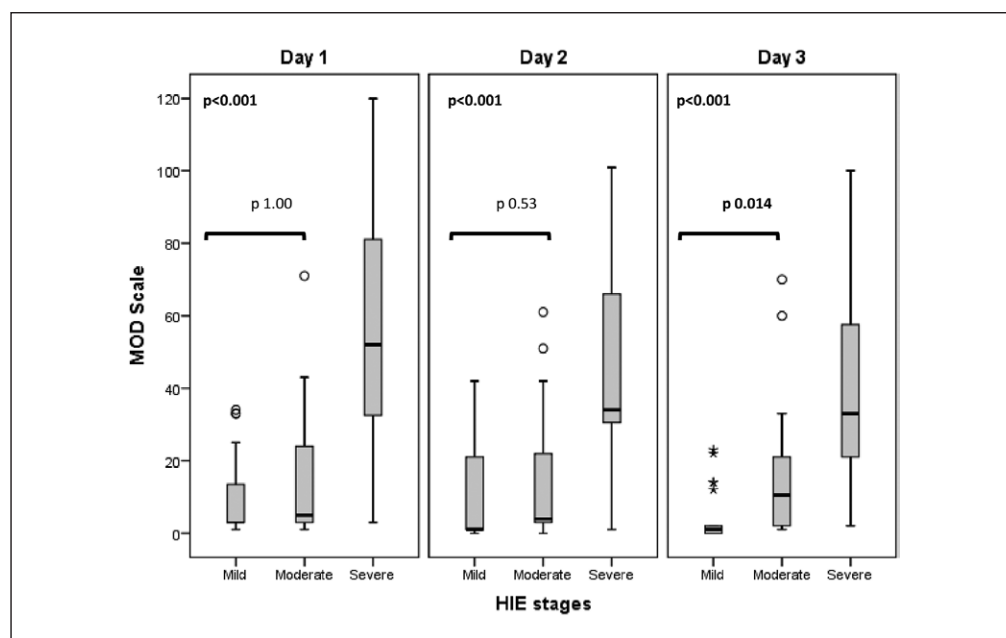


Figure 1. Multiple organ dysfunction scale scores according to hypoxic-ischemic encephalopathy stage. *Open circle* exceeds > 1.5 times interquartile range (IQR); *asterisk* exceeds > 3 times IQR. HIE = hypoxic-ischemic encephalopathy.

at admission. Therapeutic hypothermia was not undertaken in four of 56 patients with moderate and severe encephalopathy, due to the contraindications for this treatment. Two out-born patients with mild HIE produced serious doubts about the severity of the encephalopathy at 6 hours of life because of sedation at admission. Therefore, the physician in charge decided to start controlled hypothermia; the two patients were evaluated some hours later without sedation, and hypothermia was discontinued. Twenty-two patients (28%) died: one on day 1, four on day 2, four on day 3, and 13 after day 3. Nineteen patients with severe HIE died because of withdrawal of cardiorespiratory support. This decision was made after having the most accurate prognosis in those patients who had clinical findings consistent with persistent severe encephalopathy (coma) in combination with severe altered aEEG and severe neuroimaging findings (brain ultrasound scans and/or MRI) and after discussing the prognosis with the entire team involved (physicians, nurses, and other therapists) and the parents. One patient with severe HIE died because of

refractory shock. In two patients (including the only patient with moderate HIE who died), death was due to refractory bleeding.

MOD scale was performed daily in 79 patients until day 3 or death. A total of 231 measurements were recorded: 79 on day 1, 78 on day 2, and 74 on day 3.

Correlation Between MOD Scale Scores and HIE Stage

Differences in MOD scores between the 3 HIE stages were found every day, from day 1 to 3 ($p < 0.001$). Post hoc analysis showed significant differences between severe HIE and the other HIE stages. No differences in the scores between moderate and mild HIE on days 1 and 2 were found, but there was a significant difference on day 3 (Fig. 1).

The ability of MOD scale to discriminate between patients with moderate-to-severe HIE and patients with mild HIE, evaluated by ROC analysis, comprised an area under the curve higher than 0.76 for every day assessed (Supplementary material content 2,

Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/PCC/A371>).

Number of Affected Organs According to HIE Stage on the First Day of Life

In addition to CNS involvement, all patients had dysfunction of at least one organ system on the first day of life, and 56% presented dysfunction of five or six organ systems; the greater the severity of HIE, the higher the number of affected organs ($p < 0.001$). Moderate-to-severe involvement of at least one extra-cerebral organ was observed in 63% of patients: 43% of infants with mild HIE, 40% of those with moderate HIE, and 97% of those with severe HIE ($p < 0.001$). No patient with mild HIE had moderate or severe involvement of more than two organ systems, but in the case moderate and severe HIE, the figures were 12% and 74%, respectively.

Frequencies of Specific Organ Involvement

The organ systems most often affected were pH and electrolyte imbalance, and the hepatic system, while

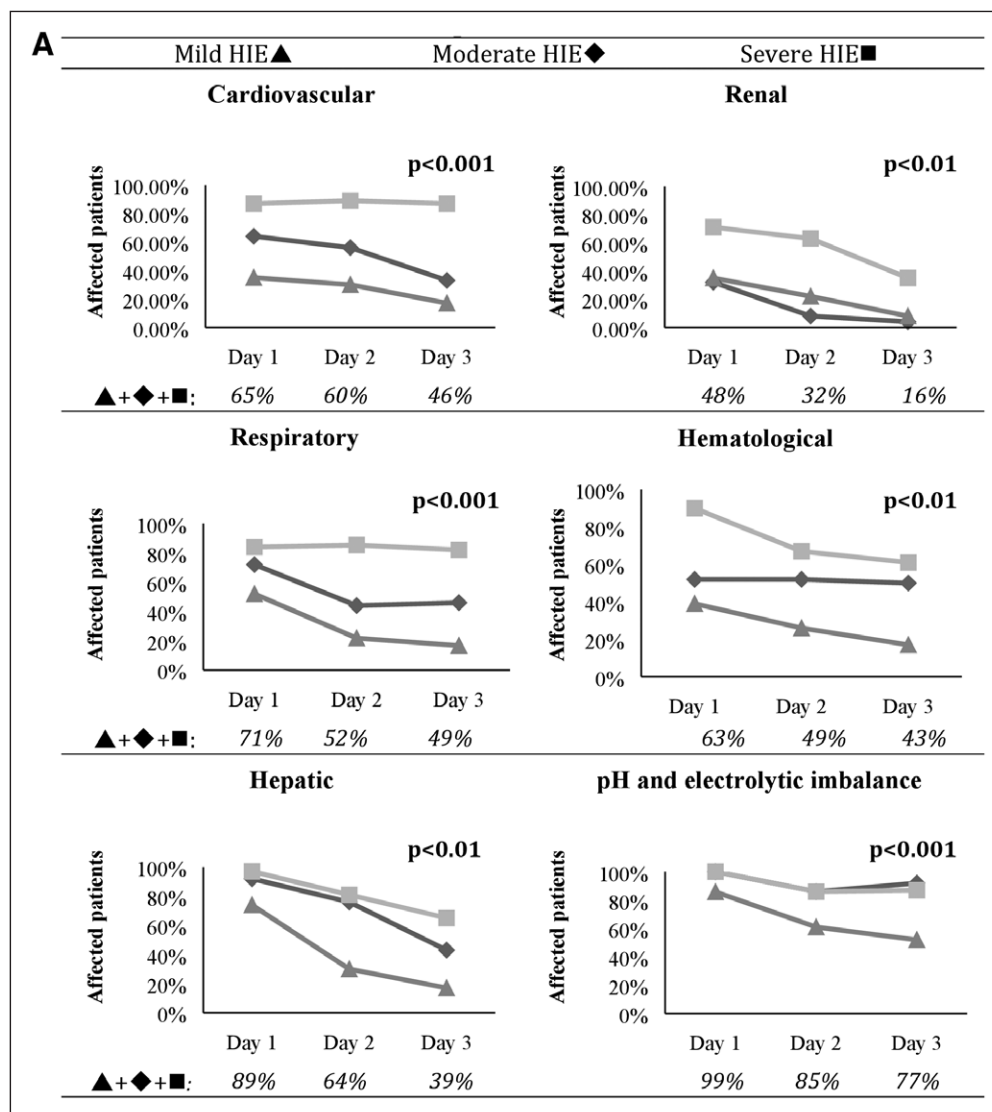


Figure 2. Specific organ involvement according to hypoxic-ischemic encephalopathy stage. A, Total organ involvement (mild to severe). (Continued)

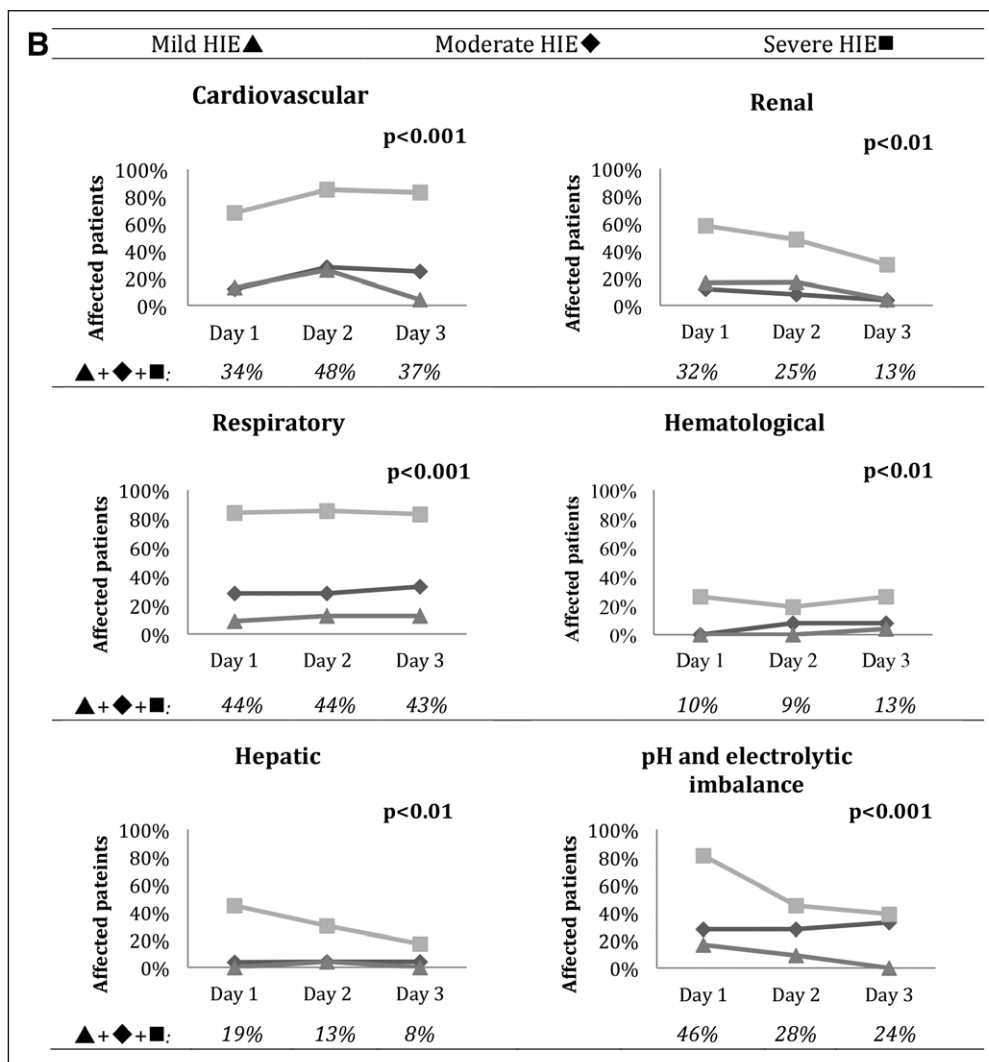


Figure 2 (Continued). B, Moderate and severe organ involvement. HIE = hypoxic-ischemic encephalopathy.

the least affected were the renal and hematological systems. Nevertheless, the organ systems most often affected in moderate-to-severe HIE were the respiratory system, pH and electrolyte imbalance on day 1, and cardiovascular system on day 2 (Fig. 2).

Specific Organ Involvement According to the Severity of HIE

Frequency and severity of involvement of the six organ systems evaluated were different between every HIE stage, from day 1 to 3 (Fig. 2). The distribution of each organ variable studied among HIE stages, from day 1 to 3, is shown in the **Supplementary Table 2** (Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/PCC/A372>).

On day 1, involvement of each organ system was compared in patients with significant HIE (moderate and severe) with those in mild HIE. Mild-to-severe involvement for each organ system had a PPV regarding significant HIE that ranged from 72% to 84%. When only moderate-to-severe organ involvement was considered, the PPV was greater than or equal to 89%, except for the renal system, which was 84%.

DISCUSSION

This is the first study to evaluate the correlation of MOD with the severity of HIE. In addition, it evaluates the profile of extracerebral damage within the first 3 days of life in a large cohort of asphyxiated newborns in the hypothermia era.

Extracerebral damage in infants with HIE that require admission to the neonatal ward remains almost universal: in our study, all patients had involvement of at least one extracerebral organ system on the first day of life, and nearly 90% had involvement of three to six organ systems.

The present study shows that the severity of MOD correlates with the severity of HIE. We found a positive correlation between the number of affected organ systems and the severity of HIE. By contrast, one previous retrospective study did not find a correlation between the number of affected organ systems and poor outcome (death or neurodevelopmental delay) (3); however, the high proportion of patients with missing

data (59%) suggests caution be used in interpreting these results. In addition, our study found a stronger correlation between the severity of MOD and HIE when only moderate-severe degrees of organ involvement were considered: 12% and 74% of patients with moderate and severe HIE, respectively, presented with moderate to severe dysfunction of more than two organ systems, which did not occur in any case of mild HIE.

The use of our MOD scale allowed comparison of organ dysfunction across HIE stages. Therefore, the group of patients with significant MOD (moderate or severe) coincided closely with those with severe HIE. It is of interest to note that patients with moderate HIE presented a wide variability in MOD severity; some patients with moderate HIE presented with significant MOD, but the main difference between patients with moderate and mild HIE was that those with mild HIE had a faster resolution of organ damage.

Each of the six organ systems evaluated was more frequently and severely affected as the severity of HIE increased. The presence of moderate-severe involvement of each organ-system had a high PPV for moderate or severe HIE.

The profile of MOD in HIE infants in the era preceding hypothermia programs has been partially studied (1, 2). In last decades, several studies have yielded new data about the safety profile of hypothermia and the behavior of organ injury biomarkers in perinatal asphyxia (1, 3–8, 10–12, 16, 17, 21), and some of them have been shown to be either positively or negatively affected by hypothermia (7, 8), suggesting that the profile of MOD in asphyxiated newborns might have changed. The present study provides a complete spectrum of each organ system dysfunction, with which we may establish the profile of MOD in the hypothermia era. The ability to correct and maintain the acid-base imbalance and the presence of electrolytic disorders has been evaluated as part of MOD for the first time; it was the organ system most frequently affected, followed by the hepatic system, which was reported as the most frequently affected in previous studies (2). However, the organ systems most often affected in a moderate-severe degree were the cardiovascular and respiratory systems. A trend toward improvement of all organ systems with time was observed. Frequencies of involvement of the respiratory, cardiovascular, and hepatic systems were consistent with previously reported data (1–3). However, the renal system, which was the least affected, had less involvement than what was described in studies preceding hypothermia (1–3). This could be explained by the use of different criteria to define organ dysfunction, but it may also in part be due to the direct effect of hypothermia, as previously suggested (4). On the other hand, hematological involvement seems to be somewhat higher than in studies preceding the hypothermia era (1–3), which is probably due to the effect of this therapy on the platelet count (8).

Our study has several limitations. 1) Our scale is based on previous studies of MOD in perinatal asphyxia, safety studies of hypothermia, and studies of specific organ-damage biomarkers in asphyxiated newborns, but it has not been validated. However, the purpose of the present study was not to determine the prognostic value of the scale, but rather to use it as a mean to analyze the data. 2) Consistent and accepted surrogates of organ damage for each organ system were chosen. Although other biomarkers with greater specificity have been reported (e.g., ejection fraction to assess cardiovascular system function [12]), the biomarkers used in the study were those readily available in most hospitals in order to make our results maximally applicable in the clinical setting. 3) Our study was conducted at a single center, where the same encephalopathy grading scale is used and where there is homogeneous training in the evaluation of hypoxic-ischemic infants. Although this is a strength of the study, it needs to be considered when generalizing the results.

In summary, this study depicts the correlation of MOD in the first days of life with HIE severity and provides useful information for anticipating clinical problems. All patients with HIE admitted to the neonatal ward have MOD, and those with severe HIE suffer moderate or severe extracerebral organ dysfunction. Therefore, patients with moderate to severe dysfunction of more than two organ systems in the first hours of life are highly likely to have at least moderate, if not severe, HIE. On the other hand, when infants present with severe HIE in the first hours of life, it is possible to expect relevant MOD in the next hours, while those with moderate

HIE can present wide variability in the severity of MOD. Finally, in the absence of MOD, the perinatal hypoxic-ischemic origin of a severe neonatal encephalopathy should be reconsidered.

ACKNOWLEDGMENTS

Miguel Alsina Casanova and Alfredo García-Alix had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. We thank Patricia Alamillo for many hours of work on data collection.

REFERENCES

- Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, et al: Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995; 127:786–793
- Hankins GD, Koen S, Gei AF, et al: Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99:688–691
- Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M: Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F152–F155.
- Róka A, Vászárhelyi B, Bodrogi E, et al: Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr* 2007; 96:1118–1121
- Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, et al: Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: Whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol* 2009; 29:558–563
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al; TOBY Study Group: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361:1349–1358
- Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32:18–24
- Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P: 181 Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2005;58:385–385.
- Martínez-Biarge M, García-Alix A, García-Benasach F, et al: Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture. *J Perinat Med* 2008; 36:536–542
- Kaur S, Jain S, Saha A, et al: Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. *Ann Trop Paediatr* 2011; 31:129–134
- Sweetman DU, Molloy EJ: Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2013; 172:305–316
- Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, et al: Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. *Acta Paediatr* 2012; 101:338–343
- Güneş T, Öztürk MA, Köklü SM, et al: Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr* 2005; 94:1638–1643
- Leteurre S, Martinot A, Duhamel A, et al: Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making* 1999; 19:399–410
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754–1758
- Reddy S, Dutta S, Narang A: Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. *Indian Pediatr* 2008; 45:144–147
- Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, et al: Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr* 2006; 95:1405–1411
- Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, et al: Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:407–410
- Bestati N, Leteurre S, Duhamel A, et al: Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: A prospective, observational, multicenter study. *Crit Care* 2010; 14:R202
- Leteurre S, Duhamel A, Grandbastien B, et al: Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *CMAJ* 2010; 182:1181–1187
- Sweetman DU, Riordan M, Molloy EJ: Management of renal dysfunction following term perinatal hypoxia-ischaemia. *Acta Paediatr* 2013; 102:233–241

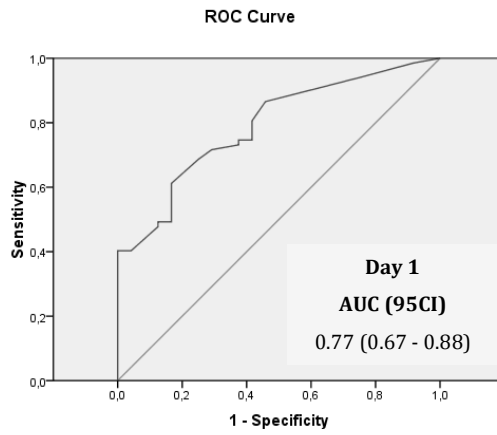
Supplemental Material Content 1: Scoring system for hypoxic-ischemic encephalopathy

Grade	Clinical items	Clinical signs	aEEG items	aEEG traces^a
Mild^b	<i>Alertness</i>	Normal	<i>Background amplitude or pattern</i>	Normal or moderately abnormal.
	<i>Muscular tone</i>	Altered: hypotonia (usually) or hypertonia,	<i>SWC</i>	Present or absent
	<i>Motor responses</i>	Normal or slightly decreased	<i>Electrographic Seizures</i>	Absent
	<i>Reactivity</i>	Normal or hiperexcitability: increased myotatic reflexes, tremor and/or myoclonus		
	<i>Clinical seizures</i>	None		
Moderate	<i>Alertness</i>	Lethargy ^c or moderate stupor ^d	<i>Background amplitude or pattern</i>	Moderately or severely abnormal
	<i>Muscular tone</i>	Altered: usually hypotonia	<i>SWC</i>	Absent
	<i>Motor responses</i>	Greatly decreased, normal quality	<i>Electrographic Seizures</i>	Present or absent
	<i>Reactivity</i>	Decreased tendon reflexes, weak primitive reflexes		
	<i>Clinical seizures</i>	Present or absent		
Severe	<i>Alertness</i>	Severe stupor ^d or coma ^e	<i>Background amplitude or pattern</i>	Severely abnormal
	<i>Muscular tone</i>	Altered: hypotonia (usually) or hypertonia	<i>SWC</i>	Absent
	<i>Motor responses</i>	Absent or stereotyped.	<i>Electrographic Seizures</i>	Present or absent
	<i>Reactivity</i>	Primary reflexes absent		
	<i>Clinical seizures</i>	Present or absent		
	Frequent signs of brain stem dysfunction			

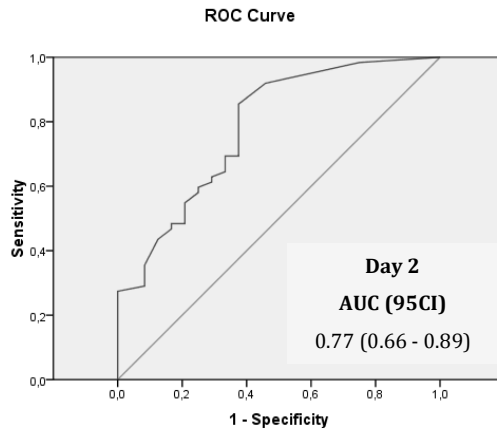
SWC: sleep wake cycling. aEEG: Amplitude-integrated electroencephalogram

- a) The worst aEEG segment of 30 minutes to 1 hour in length before clinical evaluation. Grading: **Normal trace:** *normal continuous voltage pattern* (upper margin $>10 \mu\text{V}$ and lower margin $>5 \mu\text{V}$); **Moderately abnormal trace:** *discontinuous pattern* (upper margin $>10 \mu\text{V}$ and lower margin $\leq 5 \mu\text{V}$). **Severely abnormal trace:** *burst suppression pattern* (upper margin $<10 \mu\text{V}$ and lower margin $<5 \mu\text{V}$; often accompanied by bursts of high voltage activity), *continuous low voltage* (upper margin $<10 \mu\text{V}$ and lower margin $<5 \mu\text{V}$) or *isoelectric pattern* (upper and lower margin $< 5\mu\text{V}$ with no burst of activity).
- b) This score presents some differences compared to Sarnat score. 1) Definition of the level of consciousness in stage 1 (mild HIE): *hyperalert state* is not considered as defined by Sarnat ("*infants in full wakefulness who indeed did not sleep for up to 24 hours*"), as absence of sleep for up to 24 hours is rarely observed; furthermore the grading of HIE should be done within the first 6 hours of age in the hypothermia era. 2) Our scale does not provide autonomic function due to the difficult assessment of bronchial and salivary secretions and gastrointestinal motility in newborn infants. 3) Instead of the conventional EEG within the first days, the worst aEEG segment of 30 minutes to 1 hour of length before clinical grading evaluation is considered.
- c) Lethargy: difficulty in waking up to noxious stimuli and when awake, maintains alertness for a few seconds ($\leq 6''$).
- d) Stupor: the infant wakes up with great difficulty to noxious stimuli and quickly falls back asleep.
- e) Coma: no waking up to nociceptive stimuli.

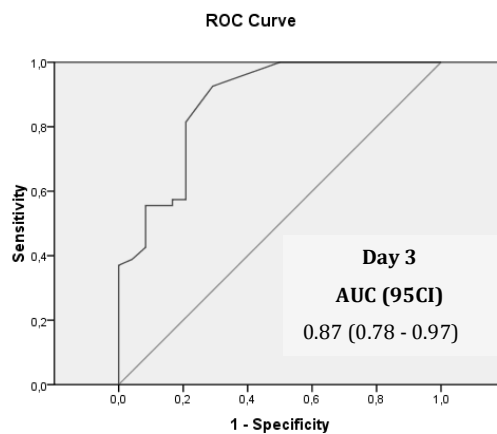
Supplementary material content 2: ROC curves of multiple organ dysfunction Scale (Mild vs. Moderate/Severe HIE)



Diagonal segments are produced by ties.



Diagonal segments are produced by ties.



Diagonal segments are produced by ties.

AUC: area under the curve

Supplementary digital content 3. Organ variables regarding HIE severity

		Total	Mild	Moderate	Severe	p value	
N	Day 1	79	23	25	31		
N	Day 2	75	23	25	27		
N	Day 3	70	23	24	23		
Troponin T, mean (SD), µg/L	Day 1	0.59 ± 1.19	0.18 ± 0.25	0.28 ± 0.7	1.08 ± 1.63	0.05	
	Day 2	0.64 ± 1.43	0.16 ± 0.24	0.38 ± 1.14	1.11 ± 1.85	0.004	
	Day 3	0.24 ± 0.51	0.05 ± 0.04	0.1 ± 0.25	0.49 ± 0.71	0.013	
Need for vasoactive drugs, N(%)	Day 1	0	37 (47)	18 (78)	14 (56)	5 (16)	<0.001
		1	26 (33)	5 (22)	11 (44)	10 (32)	
		2	16 (20)	-	-	16 (52)	
	Day 2	0	38 (51)	20 (87)	15 (60)	3 (11)	<0.001
		1	26 (34)	3 (13)	10 (40)	13 (48)	
		2	11 (15)	-	-	11 (41)	
	Day 3	0	42 (60)	20 (87)	18 (75)	4 (17)	<0.001
		1	19 (27)	3 (13)	5 (21)	11 (48)	
		2	9 (13)	-	1 (4)	8 (35)	
Plasma creatinine, mean (SD), mg/dl	Day 1	0.97 ± 0.34	0.79 ± 0.28	0.9 ± 0.2	1.16 ± 0.38	<0.001	
	Day 2	0.93 ± 0.49	0.76 ± 0.37	0.75 ± 0.3	1.25 ± 0.57	<0.001	
	Day 3	0.77 ± 0.54	0.54 ± 0.26	0.6 ± 0.28	1.13 ± 0.73	<0.001	
Diuresis, mean (SD), ml/kg/h	Day 1	1.6 ± 1.4	1.7 ± 0.8	2 ± 1.3	1.3 ± 1.6	0.007	
	Day 2	2.4 ± 1.4	2.7 ± 1.3	2.7 ± 1.2	2 ± 1.7	0.05	
	Day 3	2.6 ± 1.5	3.8 ± 1.7	2.5 ± 0.9	2.4 ± 1.7	0.01	
Need for replacement therapy, N(%)	Day 1	-	-	-	-	-	
	Day 2	3 (4)	1 (4)	-	2 (7)	0.52	
	Day 3	3 (4)	-	1 (4)	2 (9)	0.53	
NIV, N(%)	Day 1	13 (17)	10 (44)	3 (12)	-	<0.001	
	Day 2	4 (5)	2 (9)	2 (8)	-	0.38	
	Day 3	3 (4)	1 (4)	2 (8)	-	0.76	
HFCN, N(%)	Day 1	5 (6)	1 (4)	4 (16)	-	0.05	
	Day 2	3 (4)	1 (4)	2 (8)	-	0.40	
	Day 3	2 (3)	1 (4)	1 (4)	-	1	
Mechanical ventilation due to other causes than central apnea N(%)	Day 1	45 (57)	4 (17)	15 (60)	26 (84)	<0.001	
	Day 2	34 (45)	3 (13)	8 (32)	23 (85)	<0.001	
	Day 3	30 (43)	3 (13)	8 (33)	19 (83)	<0.001	
FIO2 ≥0,4 ≥24h, N(%)	Day 1	14 (15)	1 (4)	2 (7)	11 (28)	0,01	
	Day 2	12 (16)	2 (9)	1 (4)	9 (33)	0.01	
	Day 3	7 (10)	1 (4)	1 (4)	5 (22)	0.14	

Nitric oxide, N(%)	Day 1	5 (6.3)	1 (4)	1 (4)	3 (10)	0,73
	Day 2	8 (11)	2 (9)	2 (8)	4 (15)	0.72
	Day 3	5 (7)	1 (4)	2 (8)	2 (9)	1
HFV, N(%)	Day 1	11 (14)	2 (9)	2 (8)	7 (23)	0,26
	Day 2	10 (13)	1 (4)	1 (4)	8 (30)	0.008
	Day 3	8 (11)	1 (4)	1 (4)	6 (26)	0.04
Leukocytes <4,5, N(%)	Day 1	3 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (3)	1
	Day 2	3 (4)	1 (6)	1 (4)	1 (4)	1
	Day 3	3 (6)	1 (8)	1 (4)	1 (5)	1
Leukocytes >30, N(%)	Day 1	12 (15)	3 (13)	2 (8)	7 (23)	0.3
	Day 2	1 (1)	-	1 (4)	1 (1)	0.6
	Day 3	-	-	-	-	-
Platelet count, mean (SD), (mm ³)	Day 1	184 ± 78	215 ± 65	210 ± 74	140 ± 73	<0.001
	Day 2	168 ± 81	193 ± 79	192 ± 81	131 ± 69	0.02
	Day 3	153 ± 87	213 ± 116	167 ± 68	110 ± 71	0.01
Platelet or fresh frozen plasma concentrate (units), median (IQR)	Day 1	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	1 (0 - 3)	<0.001
	Day 2	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	0.002
	Day 3	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.02
APTT >45, N(%),sec	Day 1	33 (46)	5 (26)	10 (42)	18 (62)	<0,05
	Day 2	12 (25)	-	4 (20)	8 (35)	0.24
	Day 3	10 (31)	-	6 (40)	4 (29)	0.55
GOT, mean (SD), (UI/l)	Day 1	436 ± 690	164 ± 143	245 ± 398	784 ± 934	0.001
	Day 2	403 ± 760	141 ± 149	195 ± 403	809 ± 1087	0.001
	Day 3	237 ± 474	89 ± 84	145 ± 341	455 ± 677	0.007
GPT, mean (SD), (UI/l)	Day 1	160 ± 239	71 ± 101	89 ± 168	285 ± 303	<0.001
	Day 2	177 ± 307	77 ± 121	84 ± 173	347 ± 424	<0.001
	Day 3	122 ± 175	61 ± 86	92 ± 172	202 ± 207	0.007
Prothrombin activity, mean (SD), %	Day 1	36 ± 21	50 ± 18	41 ± 18	24 ± 20	<0.001
	Day 2	50 ± 21	66 ± 21	53 ± 13	44 ± 24	0.09
	Day 3	62 ± 25	89 ± 20	66 ± 19	52 ± 27	0.04
pH lower limit, mean (SD),	Day 1	7.24 ± 0.13	7.36 ± 0.07	7.28 ± 0.05	7.13 ± 0.13	<0.001
	Day 2	7.28 ± 0.13	7.41 ± 0.04	7.28 ± 0.07	7.2 ± 0.14	<0.001
	Day 3	7.29 ± 0.13	7.4 ± 0.04	7.28 ± 0.08	7.23 ± 0.16	<0.001
pH upper limit, mean (SD),	Day 1	7.31 ± 0.11	7.41 ± 0.06	7.32 ± 0.06	7.24 ± 0.12	<0.001
	Day 2	7.33 ± 0.09	7.42 ± 0.05	7.33 ± 0.07	7.28 ± 0.08	<0.001
	Day 3	7.34 ± 0.09	7.41 ± 0.04	7.34 ± 0.08	7.31 ± 0.11	<0.001

Na+ lower limit, mean (SD), mmol/L	Day 1	134 ± 4	134 ± 5	134 ± 3	135 ± 5	0.53
	Day 2	135 ± 6	136 ± 5	136 ± 7	133 ± 6	0.16
	Day 3	137 ± 6	139 ± 3.5	138 ± 7	135 ± 6	0.009
Na+ upper limit, mean (SD), mmol/L	Day 1	138 ± 5	137 ± 5	138 ± 3	140 ± 7	0,20
	Day 2	136 ± 6	137 ± 3	137 ± 7	135 ± 6	0.30
	Day 3	138 ± 6	139 ± 4	138 ± 7	136 ± 5	0.05
K+ lower limit, mean (SD), mmol/L	Day 1	3.5 ± 0.7	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.5	3.5 ± 1.1	0,62
	Day 2	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.6	3.6 ± 0.8	0.29
	Day 3	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.7	3.7 ± 1.1	3.8 ± 0.8	0.77
K+ upper limit, mean (SD), mmol/L	Day 1	4.2 ± 0.9	4.1 ± 0.7	4 ± 0.6	4.4 ± 1.1	0.43
	Day 2	3.7 ± 0.8	3.4 ± 0.4	3.6 ± 0.5	4 ± 1.1	0.09
	Day 3	3.8 ± 0.9	3.7 ± 0.6	3.8 ± 1.1	4 ± 0.8	0.53
Ca+ lower limit, mean (SD), mmol/L	Day 1	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.16	1.0 ± 0.2	0,33
	Day 2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.03
	Day 3	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.07
Ca+ upper limit, mean (SD), mmol/L	Day 1	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0,6
	Day 2	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	<0.001
	Day 3	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.002

NIV: non-invasive ventilation; HFNC: high flow nasal cannulae; MV: mechanical ventilation; FiO₂: fraction of inspired oxygen;

HFOV: high frequency oscillatory ventilation; GOT: Glutamic oxaloacetic transaminase; GPT: Glutamic pyruvic transaminase;

APTT: activated partial thromboplastin time

Resultados del primer artículo:

A continuación se resumen los resultados publicados en el primer artículo. Así mismo, se ha ampliado aquella información que por motivos de limitación de espacio de la revista no pudo detallarse o publicarse.

1. Pacientes y datos perinatales

- Setena y nueve pacientes fueron incluidos en el estudio divididos en 3 grados de EHI, con una distribución muy similar de pacientes de EHI leve y moderada y una proporción discretamente mayor de pacientes con EHI grave. Tal y como se muestra en la Tabla 2 del artículo, los pacientes con EHI moderada y grave procedían en el 80% y 84% de los casos respectivamente de centros externos mientras que la procedencia del 65% de los pacientes con EHI leve fue interna.
 - Fallecieron 22 pacientes, 21 con EHI grave y 1 paciente con EHI moderada. La causa de la muerte se estableció con la afectación sistémica en 3 pacientes incluyendo el paciente con EHI moderada (hematológica o cardiovascular), mientras que en los 19 restantes fue secundaria a la retirada de soporte vital tras determinar exhaustivamente el mal pronóstico neurológico de los mismos.

2. Correlación entre la puntuación de la escala y el grado de EHI

- La puntuación de la escala para los 3 días estudiados fue diferente según el grado de EHI como ilustra la Figura 1. El estudio post-HOC reveló diferencias significativas entre los grupos de EHI grave y EHI moderada para los 3 días estudiados y entre los grupos de EHI moderada y leve únicamente el tercer día de vida.
- Se evaluó la capacidad de la escala de predecir EHI clínicamente relevante mediante el estudio ROC comparando pacientes con EHI moderada y grave

vs. EHI leve. Esta división se estableció en base a la indicación actual de tratamiento con HT. Tal y como podemos observar en el contenido 2 del material suplementario, el área bajo la curva mostro una buena capacidad predictiva de la escala para los 3 días estudiados.

3. Correlación del número de órganos afectos el primer día de vida con el grado de EHI

- El número de órganos afectos y afectos en grado relevante (afectación moderada y grave) en el primer día de vida, presentó también correlación con el grado de EHI ($p < 0.001$), sin embargo el estudio post-HOC encontró diferencias significativas entre el grupo de EHI moderada y grave ($p < 0.01$) pero no entre el grupo de EHI moderada y leve. Sin embargo ningún paciente con EHI leve presentó afectación clínicamente relevante de más de 2 órganos lo que si que ocurrió en el 12% de los pacientes con EHI moderada. En el artículo, por motivos de espacio no se pudo incluir la siguiente tabla que muestra los datos al completo.

Tabla 3. Número de órganos afectos el primer día de vida según el grado de EHI

Número de órganos	EHI leve (N=23)		EHI moderada (N=25)		EHI grave (N=31)	
	Afectación total ¹ N (%)	Afectación relevante ² N (%)	Afectación total ¹ N (%)	Afectación relevante ² N (%)	Afectación total ¹ N (%)	Afectación relevante ² N (%)
0	0 (0)	13 (57)	0 (0)	15 (60)	0 (0)	1 (3)
1	3 (13)	7 (30)	1 (4)	4 (16)	0 (0)	3 (10)
2	3 (13)	3 (13)	3 (12)	3 (12)	0 (0)	4 (13)
3	9 (39)	0 (0)	4 (16)	2 (8)	3 (10)	8 (26)
4	2 (9)	0 (0)	4 (16)	0 (0)	3 (10)	4 (13)
5	4 (17)	0 (0)	10 (40)	1 (4)	7 (22)	5 (16)
6	2 (8)	0 (0)	3 (12)	0 (0)	18 (58)	6 (19)
Mediana y rango IC³	3 (2-5)	0 (0-1)	5 (3-5)	0 (0-1,5)	6 (5-6)	2 (3-5)
p	EHI leve vs moderada vs grave: $p < 0.001$					
POST-HOC	EHI leve vs moderada $p=1$			EHI moderada vs grave $p < 0.01$		

1. Afectación total: leve, moderada o grave. 2. Afectación relevante: moderada o grave. 3. Rango intercuartílico

4. Incidencia de afectación por órgano y sistema en los 3 primeros días de vida.

- En este punto se diferenció la afectación total de la afectación clínicamente relevante de cada órgano con resultados bien reflejados en la Figura 2 del artículo. Mientras que la afectación hepática y las alteraciones hidroelectrolíticas fueron más frecuentes de forma general. La afectación cardiovascular, respiratoria y del medio interno fue mayor en lo que respecta a la afectación significativa.

5. Correlación específica de cada órgano con el grado de EHI

Este apartado se evaluó en base a 3 puntos:

- La afectación de cada órgano y sistema fue significativamente diferente según el grado de EHI para los 3 días estudiados. Esta diferencia queda también reflejada en la figura 2. No se realizó estudio post-HOC en este punto pero podemos observar como el grupo de EHI grave se diferencia de los grupos de EHI moderada y leve.
- Se desglosó también cada una de las variables incluidas en la tabla por grado de EHI (Material suplementario 3). Se mantuvieron las diferencias significativas en la mayoría de las variables según el grado de EHI, con la excepción de las alteraciones iónicas, donde no hubo diferencias estadísticamente significativas en prácticamente ninguna de ellas o aquellos ítems con baja incidencia tales como la necesidad de depuración extrarrenal.
- Se realizó un análisis de validez de prueba diagnóstica contraponiendo de nuevo el grupo de EHI leve a los grupos de EHI grave y moderada y se estudió la capacidad de la afectación de cada órgano de predecir EHI moderada o grave en el primer día de vida, para ello se crearon también dos grupos por cada órgano: 1) no afectación vs. afectación leve, moderada o grave y 2) afectación leve o no afectación vs. afectación moderada o grave. De este análisis podemos extraer que la afectación clínicamente relevante de

cualquier órgano tiene un alto valor predictivo positivo de EHI moderada y grave que en el caso de los sistemas hematológico y hepático llega al 100%. Por otra parte, la ausencia de afectación del medio interno tiene un valor predictivo negativo del 100% respecto a la EHI moderada o grave. Estos datos se describieron brevemente en el artículo por cuestión de espacio. A continuación se muestra una tabla con los datos completos.

Tabla 4. Capacidad predictiva de la afectación orgánica respecto a la EHI moderada o grave

Órganos	Afectación total		Afectación relevante	
	VPP (IC95)	VPN (IC95)	VPP (IC95)	VPN (IC95)
Cardiovascular	84 (72 - 92)	53 (36 - 71)	89 (72 - 96)	39 (27 - 52)
Renal	79 (63 - 89)	36 (24 - 52)	84 (65 - 94)	35 (24 - 49)
Respiratorio	79 (66 - 87)	48 (29 - 67)	94 (81 - 98)	48 (34 - 62)
Hematológico	82 (69 - 90)	48 (31 - 66)	100 (68 - 100)	32 (23 - 44)
Hepático	75 (40 - 93)	74 (54 - 88)	100 (79 - 100)	35 (25 - 48)
Medio interno	72 (62 - 82)	100 (44 - 100)	89 (75 - 96)	44 (30 - 59)

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. IC: intervalo de confianza

Segundo artículo

Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy

Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix A.

Artículo publicado en:

Jornal de Pediatria (Rio Janeiro). 2017.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.05.009>



ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy[☆]

Nuria Carreras^a, Miguel Alsina^a, Ana Alarcon^{a,b}, Gemma Arca-Díaz^{a,c}, Thais Agut^a, Alfredo García-Alix^{a,c,d,e,*}

^a Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Neonatal Unit, United Kingdom

^c Fundación NeNe, Spain

^d Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^e CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), U724, Madrid, Spain

Received 12 January 2017; accepted 17 April 2017

KEYWORDS

Birth asphyxia;
Hypoxic-ischemic encephalopathy;
Neonatal transport;
Therapeutic hypothermia;
Passive cooling;
Thermogenesis

Abstract

Objective: To determine if the efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport are related to the severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy.

Methods: This was a retrospective study of 67 infants with hypoxic-ischemic encephalopathy, born between April 2009 and December 2013, who were transferred for therapeutic hypothermia and cooled during transport.

Results: Fifty-six newborns (84%) were transferred without external sources of heat and 11 (16%) needed an external heat source. The mean temperature at departure was $34.4 \pm 1.4^\circ\text{C}$ and mean transfer time was 3.3 ± 2.0 h. Mean age at arrival was 5.6 ± 2.5 h. Temperature at arrival was between 33 and 35°C in 41 (61%) infants, between 35°C and 36.5°C in 15 (22%) and $<33^\circ\text{C}$ in 11 (16%). Infants with severe hypoxic-ischemic encephalopathy had greater risk of having an admission temperature $<33^\circ\text{C}$ (OR: 4.5; 95% CI: 1.1–19.3). The severity of hypoxic-ischemic encephalopathy and the umbilical artery pH were independent risk factors for a low temperature on admission ($p < 0.05$). Adverse events during transfer, mainly hypotension and bleeding from the endotracheal tube, occurred in 14 infants (21%), with no differences between infants with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

[☆] Please cite this article as: Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix A. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr (Rio J). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.05.009>

* Corresponding author.

E-mail: agarciaalix@hsjdbcn.org (A. García-Alix).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.05.009>

0021-7557/© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Asfixia no nascimento;
 Encefalopatia hipóxico-isquêmica;
 Transporte neonatal;
 Hipotermia terapêutica;
 Resfriamento passivo;
 Termogênese

Conclusion: The risk of overcooling during transport is greater in newborns with severe hypoxic-ischemic encephalopathy and those with more severe acidosis at birth. The most common adverse events during transport are related to physiological deterioration and bleeding from the endotracheal tube. This observation provides useful information to identify those asphyxiated infants who require closer clinical surveillance during transport.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Eficácia da hipotermia passiva e eventos adversos durante o transporte de recém-nascidos asfíxiados de acordo com a gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica

Resumo

Objetivo: Determinar se a eficácia da hipotermia passiva e eventos adversos durante o transporte estão relacionados à gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) neonatal.

Métodos: Estudo retrospectivo de 67 neonatos com EHI (nascidos entre abril de 2009 e dezembro de 2013) transferidos para hipotermia terapêutica e resfriados durante o transporte.

Resultados: Cinquenta e seis recém-nascidos (84%) foram transportados sem fontes externas de calor e 11 (16%) precisaram de uma fonte externa de calor. A temperatura média na saída foi $34,4 \pm 1,4^\circ\text{C}$ e o tempo médio de transporte foi $3,3 \pm 2,0$ horas. A idade média na chegada foi $5,6 \pm 2,5$ horas. A temperatura na chegada ficou entre $33\text{--}35^\circ\text{C}$ em 41 (61%) neonatos, entre $35^\circ\text{--}36,5^\circ\text{C}$ em 15 (22%) e $<33^\circ\text{C}$ em 11 (16%). Neonatos com EHI grave apresentaram maior risco de temperatura $<33^\circ\text{C}$ na internação (RC 4,5; IC de 95% 1,1-19,3). A gravidade da EHI e o pH da artéria umbilical foram fatores de risco independentes para uma baixa temperatura na internação ($p < 0,05$). Eventos adversos durante o transporte, principalmente hipotensão e sangramento do tubo endotraqueal, ocorreram em 14 neonatos (21%), sem diferenças entre neonatos com EHI moderada ou grave.

Conclusão: O risco de super-resfriamento durante o transporte é maior em recém-nascidos com EHI grave e naqueles com acidose mais grave no nascimento. Os eventos adversos mais comuns durante o transporte estão relacionados a deterioração fisiológica e sangramento do tubo endotraqueal. Essa observação fornece informações úteis para identificar neonatos asfíxiados que exigem maior vigilância clínica durante o transporte.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) was once a disorder orphan of an effective therapy.¹ It has become a time-dependent emergency, after clinical trials demonstrated the efficacy of cooling started within 6 h of birth in reducing the risk of death or disability and increasing the rate of disability-free survival at 18–24 months of age.^{1–3} Animal models and infant studies have indicated that the earlier cooling is initiated after the injury, the more likely it is to be successful.^{4–6} Furthermore, experimental evidence has shown a lack of neuroprotective efficacy of hypothermia with delayed cooling.^{4,7}

Most asphyxiated infants are born in non-tertiary neonatal units and they must be transferred urgently to a center equipped with a hypothermia program to start this therapy as soon as possible. In order not to delay the neuroprotection provided by cooling, it is recommended to begin this therapeutic intervention at the referring hospital before the transfer, by turning off the external sources of heat and keeping the infant cooled during transport.^{8–10}

Most asphyxiated newborn infants being transferred are passively cooled. Several reports have studied the efficacy and safety of passive cooling during transport of asphyxiated newborns.^{9–16} Target temperatures are often not achieved and overcooling ranges from 11% to 34%.^{9–13} However, these studies do not outline medical complications during transport nor indicate whether the efficacy in maintaining target temperatures and complications are related to the severity of the HIE in the first 6 h of life. The aim of the present study was to assess the relationship between the efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport and the severity of the HIE.

Methods

During the five-year study period (January 2009–December 2013), the neonatal intensive care unit (NICU) of the Hospital Sant Joan de Deu – Hospital Clínic-Maternitat was one of the two regional centers offering therapeutic hypothermia for children with HIE born in Catalonia (32,000 km² territory, approximately 71,000 births per year). A coordinated

program including both regional referral cooling centers and the pediatric transport service (Pediatric Emergency Medical System) was established in Catalonia in November 2009 for asphyxiated infants. The transport team includes a pediatrician, a pediatric nurse, and a driver/technician. The therapeutic hypothermia transport guideline establishes a target rectal temperature of 33–35 °C and instructions for using the lowest possible dose of sedatives (fentanyl) if needed. Referring centers are instructed to remove external heat sources in asphyxiated infants. They are transferred in closed incubators, and rectal temperature is monitored every 15 min. Infants with confirmed or suspected severe congenital disorder were excluded from the hypothermia protocol and they are not referred. The physicians who refer or transport the infant are in direct telephone contact with the referral NICU.

Data from all newborns ≥ 34 weeks' gestational age with HIE born at or transferred to this NICU (level IIIC) during the study period were collected and inserted into a prospective database. The database contains all records obtained during the transfer of outborn patients, including the temperatures after stabilization at birth, on departure from the referring center, during the transport (at least one every hour), and on admission to this unit. For this study, rectal temperatures at admission ranging from 33.0 °C to 35.0 °C were considered as in the target range, <33.0 °C as overcooling, and from 35.0 °C to 36.9 °C as normothermic. Transport records were reviewed to assess noteworthy events occurring during transport. Adverse events were classified as (a) untoward incidents related to intensive care (e.g. accidental extubation, occlusion of endotracheal tube, and exhaustion of oxygen supply), or (b) physiological deterioration related to critical illness (e.g., worsening hypotension and increased inotropic support or hypoxemia, hypoglycemia, cardiac arrhythmia, major bleeding, and need for cardiopulmonary resuscitation).

On arrival at this unit, infants were considered to have HIE if they met the following criteria: (1) Apgar score ≤ 5 at 10 min, or need for resuscitation, including endotracheal intubation or mask ventilation for more than 10 min after birth, or acidosis (pH ≤ 7.0 and/or base deficit ≥ 16 mmol/L in umbilical cord blood or arterial, venous, or capillary blood) within 60 min from birth; (2) neonatal encephalopathy, defined as a syndrome of neurologic dysfunction manifested by a subnormal level of consciousness with or without seizures (moderate or severe HIE) or palmary hyperexcitability, tremor, overactive myotatic reflexes, hypersensitivity to stimulation, or startle responses.¹⁷ Continuous aEEG recordings for 72 h were initiated immediately after admission.

The severity of HIE was assessed immediately after admission and always before starting therapeutic hypothermia in the NICU. Encephalopathy was classified as mild, moderate, and severe in accordance with the semi-quantitative score which included the aEEG findings (Table 1).^{18,19} Infants who were sedated during the transfer were maintained in passive cooling for at least 3 h in order to reduce the possible effect of the sedative on the neurological state. Then, an additional clinical examination and grading of HIE was performed. Newborns with moderate or severe HIE received whole-body cooling (Technotherm® TSmed 200 N, SP, Brazil or Criticool, MTRE Ltd, Israel.) and

were maintained at a rectal temperature of 33.5 °C for 72 h, following which they were slowly rewarmed (≤ 0.5 °C per hour). A systematic research protocol was followed in all patients with HIE transferred to or born in this hospital.

Statistical analyses

Continuous variables were compared using Student's *t*-test, Mann–Whitney's *U* test, or the non-parametric Kruskal–Wallis test, as appropriate. Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test. The linear relationship between different variables and the departure, transport, and admission temperatures was evaluated using Pearson's (*r*) or Spearman's (*r*_s) correlation coefficient. In order to study temperature curves according to HIE severity group, the General linear mixed model was used. Linear regression analysis was performed to adjust for the effect of confounding factors using binomial regression models. Relative risks (RR) adjusted were estimated using Poisson regression with robust error variance. A *p*-value of <0.05 was considered to indicate significance. All statistical analyses were performed using SPSS version 17 (SPSS Inc. – Chicago, IL, USA).

Ethics

The hospital ethics committee approved this study, and the parents' permission was obtained in all cases prior to inclusion in the study.

Results

From January 2009 to December 2013, 99 patients with HIE were attended in this unit, 68 of whom were referred for possible treatment with therapeutic hypothermia. Sixty-seven were transferred by the Pediatric Emergency Medical System of Catalonia. All were transferred by road ambulance, except for one who was born in the Balearic Islands and transferred by helicopter. One patient, who was born at home and transferred by a non-pediatric team, was excluded from the study.

Perinatal data of the 67 infants transferred are shown in Table 2. All patients were passively cooled in their centers until the transport team arrived. Table 3 presents the median time from the decision to transfer to admission to this NICU; age on admission; distance traveled; and the temperatures after stabilization at birth, on departure from the referring center, during transport, and on arrival at this Unit. The mean distance traveled was 49 ± 54 km, and the longest was 172 km, except for the patient transferred from the Balearic Islands (283 km) by helicopter. There were no significant differences between the temperature on departure from the referring centers and the temperature on arrival at this unit (34.5 ± 1.5 vs. 34.1 ± 1.3 °C; *p* = 0.7).

Out of 67 infants referred, 56 (84%) were managed without any external heat source throughout transport, 11 (16%) needed an external heat source to prevent excessive cooling, and only one child who had fever needed to be cooled with cold water bags. Temperature on departure, during transport, or on arrival to this Unit were not related to

Table 1 Scoring system for hypoxic-ischemic encephalopathy.

Grade	Clinical items	Clinical signs	aEEG items	aEEG recording ^d
Mild	Alertness Muscular tone Motor responses Reactivity Clinical seizures	Normal Altered: hypotonia (usually) or hypertonia, Normal or slightly decreased Normal or hiperexcitability: increased myotatic reflexes, tremor and/or myoclonus None	Background amplitude or pattern SWC Electrographic Seizures	Normal or moderately abnormal. Present or absent Absent
Moderate	Alertness Muscular tone Motor responses Reactivity Clinical seizures	Lethargy or moderate stupor ^{a,b} Altered: usually hypotonia Greatly decreased, normal quality Decreased tendon reflexes, weak primitive reflexes Present or absent	Background amplitude or pattern SWC Electrographic Seizures	Moderately or severely abnormal Absent Present or absent
Severe	Alertness Muscular tone Motor responses Reactivity Clinical seizures	Severe stupor or coma ^{b,c} Altered: hypotonia (usually) or hypertonia Absent or stereotyped. Primary reflexes absent Present or absent Frequent signs of brain stem dysfunction	Background amplitude or pattern SWC Electrographic Seizures	Severely abnormal Absent Present or absent

SWC, sleep-wake cycle.

^a Lethargy; difficulty to wake up to noxious stimuli and when awake up maintains the alertness a few seconds ($\leq 6''$).

^b Stupor: wake up with great difficulty to noxious stimuli and infant quickly falls asleep.

^c Coma; failure to wake up upon nociceptive stimuli.

^d The worst aEEG segment of 30 min to 1 h in length before clinical evaluation. Grading: **Normal trace**: normal continuous voltage pattern (upper margin $>10 \mu\text{V}$ and lower margin $>5 \mu\text{V}$); **Moderately abnormal trace**: discontinuous pattern (upper margin $>10 \mu\text{V}$ and lower margin $\leq 5 \mu\text{V}$). **Severely abnormal trace**: burst suppression pattern (upper margin $<10 \mu\text{V}$ and lower margin $<5 \mu\text{V}$; often accompanied by bursts of high voltage activity), continuous low voltage (upper margin $<10 \mu\text{V}$ and lower margin $<5 \mu\text{V}$), or isoelectric pattern (upper and lower margin $<5 \mu\text{V}$, with no burst of activity).

the following perinatal variables: intrapartum sentinel event (*i.e.* uterine rupture, placental abruption, cord prolapse or amniotic fluid embolism), meconium-stained fluid, Apgar scores, and advanced resuscitation. However, emergency cesarean section, umbilical artery pH, and severe HIE were correlated with temperature on departure and on arrival at this NICU.

When stratifying by HIE severity, no significant differences were observed in temperature after stabilization at birth, time between the decision to transfer and admission, nor in age at admission. A correlation was observed between the temperature on departure and the temperature on admission to this hospital in infants with moderate (r_s 0.65; $p < 0.01$) and severe HIE (r_s 0.745; $p < 0.001$), but not in infants with mild HIE (r_s 0.58; $p = 0.1$). There were differences in rectal temperature on departure, during transport, and on arrival at this NICU according to the severity of HIE (Table 3, Fig. 1). In a stepwise regression analysis, the association between temperature on departure from the referring center and on arrival at this NICU remained significant regarding umbilical artery pH (B1.62; $p < 0.05$ and 1.65; $p < 0.05$, respectively) and severe HIE (B-0.96; $p < 0.05$ and -0.72; $p < 0.05$, respectively), after adjusting for birth weight, advanced resuscitation, and Apgar scores. When adjusting for all perinatal variables and transfer time, the

subgroup of patients with severe HIE had a departure temperature 0.9°C lower than the other groups, as well as a 0.7°C lower arrival temperature. Infants with severe HIE had a greater risk of having temperature $<33^\circ\text{C}$ on admission (RR 4.5; 95% CI: 1.1–19.3).

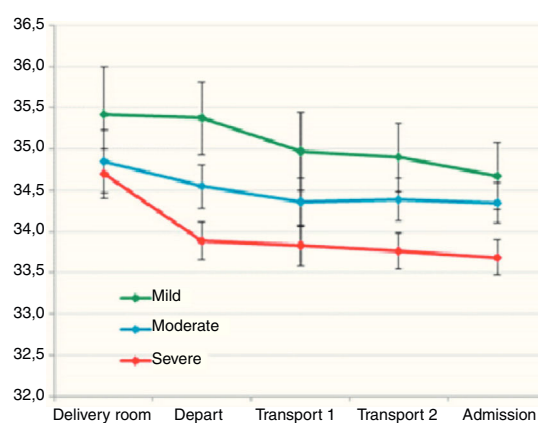


Figure 1 Temperature during transport according to hypoxic-ischemic encephalopathy severity.

Table 2 Perinatal data of the newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy transferred to this NICU.

	Transferred 67
Gestational age (weeks) ^a	38.1 ± 2.2
Birth weight (g) ^a	3050.7 ± 617.1
Male gender (%)	44 (65.7)
Growth restriction (%)	7 (10.4)
Cephalic presentation (%)	56 (90.3)
Sentinel event (%)	22 (32.8)
Altered fetal heart rate (NRFS) (%)	44 (68.8)
Emergency cesarean section (%)	48 (71.6)
Meconium-stained liquor (%)	24 (35.8)
Artery pH ^a	6.9 ± 0.2
Base deficit ^a	22.6 ± 6
Apgar 1 min ^b	2 (0–3)
Apgar 5 min ^b	4 (2–6)
Apgar 10 min ^b	7 (5–8)
Advanced resuscitation (%)	52 (77.6)
Heart rate recovery time ^b	3 (1–10)
Moderate HIE (%)	24 (35.8)
Severe HIE (%)	34 (50.7)
Whole-body hypothermia (%)	59 (88.1)
Hospitalization (days) ^b	9 (3–15)
Death (%)	27 (40.3)

Values are presented as total value (percentage).

^a Mean ± SD.

^b Median (interquartile range).

Almost half (46%) of the transferred patients were sedated during transport. No significant associations were observed between sedation and the severity of HIE nor with the temperature on admission. Infants with severe HIE most often received inotropic support (21/27, 77.7%; $p < 0.001$) and mechanical ventilation (28/45, 62%; $p < 0.01$). Noteworthy events during transport were reported in 14 (21%) infants. A trend toward more complications or comorbidities during transport was observed in infants with severe HIE (29% vs. 12%; $p = 0.082$). The main adverse event was physiological deterioration during transport (13/14), mainly hypotension and need for increased inotropic support with or without fluid expansion (7/14), hypoglycemia and need for glucose bolus (4/14), and bleeding from the endotracheal tube with desaturation (3/14), but only one patient needed to have the tube changed due to occlusion. One patient suffered cardiorespiratory arrest, requiring advanced resuscitation.

Of the 67 transferred infants, therapeutic hypothermia was finally applied to 59 (88%). Four infants with mild HIE were not cooled, and four infants with severe HIE did not receive therapeutic hypothermia, three due to a moribund state on admission and one due to arrival at more than 8 h of age.

Discussion

In this study, a strong negative association was observed between temperatures on departure from referring centers, during transport, and on arrival of asphyxiated infants at this

Table 3 General transport data and temperature (°C) on departure, during transport and on admission.

	Total population <i>n</i> = 67	Mild HIE <i>n</i> = 9	Moderate HIE <i>n</i> = 24	Severe HIE <i>n</i> = 34	<i>p</i>
Hours since the decision to transfer to admission to our referring NICU (h) ^a	3 (2–4)	3 (2–4.5)	2.5 (1.3–3.9)	3.1 (2–4.3)	0.12
Age on admission (h) ^b	5.6 ± 2.4 (4.25–6.5)	5 ± 1.5 (3.5–6.5)	5 ± 1.7 (4–6)	6.2 ± 2.9 (4–7)	0.32
Distance traveled (km) ^a	29 (9–70)	29 (9–75)	29 (9–70)	17 (8.25–75)	0.98
Temperature after stabilization at birth ^b	34.7 ± 1.6 (33.7–35.7)	35.2 ± 1.3 (33.5–36.6)	34.5 ± 1.1 (33.8–35.3)	34.6 ± 1.9 (33.7–36)	0.47
Temperature on departure from referring center (°C) ^b	34.4 ± 1.4 (33.5–35.4)	35.4 ± 1.3 (34.5–36.6)	34.5 ± 1.1 (33.6–35.2)	34 ± 1.4 (33.4–34.8)	0.02
Temperature during transport; first time (°C) ^b	34.3 ± 1.4 (33.5–35.2)	35.3 ± 0.9 (34.6–36.1)	34.6 ± 1.2 (33.5–35.8)	33.9 ± 1.5 (33.5 – 34.7)	<0.01
Temperature during transport; second time (°C) ^b	34.1 ± 1.4 (33.4–35.1)	35.3 ± 0.9 (34.6–36.1)	34.3 ± 0.8 (33.5–35.2)	33.7 ± 1.5 (33–34.3)	0.01
Temperature on admission (°C) ^b	34.1 ± 1.3 (33.1–34.8)	34.7 ± 1.1 (34.2–35.6)	34.3 ± 1.1 (33.3–35.2)	33.7 ± 1.3 (32.7–34.5)	0.04

HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy.

^a Presented as median (interquartile range).

^b Presented as mean ± SD (interquartile range).

NICU, and the severity of neonatal HIE and umbilical arterial cord pH.

A significant proportion of asphyxiated infants requiring therapeutic hypothermia for moderate or severe HIE are born outside centers equipped to provide it. The Spanish Society of Neonatology recommends the transfer of such neonates to hospitals that provide tertiary care including therapeutic hypothermia.²⁰ Response time and transport time are not low enough, as HIE treatment is time-dependent, given the urgency to establish therapeutic hypothermia within 6 h of birth. While it could be expected that the timeframes to referral to NICU would be greater in infants with mild or moderate HIE, the present data provide no evidence of substantial variation in timeframes to NICU referral depending on the severity of HIE. There are currently no evidence-based guidelines for the provision of cooling during transport of neonates with suspected HIE. Because there is limited evidence to support servo-controlled cooling during transport,^{10,11,16} nowadays most infants with HIE are transferred with passive cooling.^{9,10} In the present study, one-third of the infants who were passively cooled before and during transport were outside the target temperature range (33–35 °C) upon arrival at the referral center. A similar ratio has been reported in some studies,^{13,15} but it was clearly lower than others reporting more than 70% of infants with temperatures outside the target range.^{14,16}

The incidence of overcooling with passive hypothermia ranges from 11% to 34%,^{12–14,16,21} and it is higher than that observed when using servo-controlled cooling in neonatal transport (<11%).^{12,16} The present data are consistent with prior studies that demonstrated the safety of passive cooling, with a low rate of overcooling (16%) and complications (21%) during transport.^{13,15} Most neonates with HIE were transferred by road; although the distances were relatively short, the present overcooling rate was lower than those reported in other studies with patients covering shorter distances of transport.^{12,14,16} In these studies, over one-third of infants passively cooled were overcooled at admission. The lower rate of overcooling during transport observed in the present might be related to the regional guidelines for the referral centers and pediatric transport team, which recommend vigilant temperature control before referral and during transport. It is not known whether the rate of infants with severe HIE transferred was higher in the aforementioned studies.

Due to the range of severity of HIE of the patients transferred to this NICU, it was possible to analyze which factors were related with temperature during transport, providing unique and important insights about it. Umbilical artery pH and severity of HIE were the independent factors related with temperature on departure, during transport, and on admission, after adjusting for birth weight, advanced resuscitation, Apgar scores, and transfer time. The subgroup of patients with severe HIE showed a departure temperature 0.9 °C lower than the other groups, as well as a 0.7 °C lower arrival temperature. In the entire cohort of infants passively cooled during transport, overcooling was observed mostly in infants with severe HIE. It must be stressed that, in the present study, HIE severity was determined following a common scale supervised in every case by neonatologists with specific expertise in neonatal neurology, and that the

clinical examination was supported in all cases by aEEG findings, which have been correlated with neurodevelopment outcome.^{22,23}

It has been known for more than 50 years that asphyxiated infants lose temperature at a higher rate than their non-asphyxiated peers, in relation to reduced oxygen consumption and energy production.^{24,25} Asphyxiated neonates with hypoxemia cannot produce an adequate amount of heat to increase their temperature, and there is an active drop mechanism of thermoregulation.^{26,27} In 1958, Burnard & Cross reported that infants with asphyxia (defined as failure to establish respiration within three minutes of birth) presenting lower rectal temperatures, taking 18 h to achieve temperatures similar to healthy infants.²⁵ Similar data were reported by Robertson et al., who noticed that asphyxiated infants not exposed to hypothermia took 15.6 ± 14.6 h to achieve normothermia. The failure of the thermal adaptive response, “natural cooling”, is used to achieve passive cooling before and during neonatal transfer period.²⁸ The impaired heat production should be more consistent after severe hypoxic-ischemic injury; this is indirectly supported by the present finding of a relationship between the umbilical artery pH and the severity of HIE and the temperature on departure, during transport, and on admission.

It is difficult to compare the rate of adverse events during transport of infants with HIE in passive hypothermia observed in the present study. It is not possible to elucidate whether adverse events reported would appear equally in infants transported non-passively cooled or in those actively cooled. O’Reilly et al. did not find differences in adverse events between newborns with and without passive hypothermia during transport.¹⁵ Akula et al. reported only a pulmonary hemorrhage and two device-related events, and they did not provide a full list of adverse events and differences between both groups, passively and actively cooled infants.¹¹ In addition, factors that limit adverse events during transport, such as regular patient and equipment checks during transport, meticulous preparation of the patient, adapted sedation, use of protocols, and the level of education and experience of the teams, can differ in each geographic area. Nevertheless, the present study demonstrated that physiological deterioration, mainly hypotension and hypoglycemia, as well as bleeding from the endotracheal tube with desaturation, should be anticipated in patients with HIE transferred in passive hypothermia.

A limitation of the present study is its retrospective design; some additional unspecified data may have been overlooked and the reliability of the data recorded during transport could have been limited by the accuracy of patient transport records and narrative notes. Furthermore, a size effect (type II error) may have limited reaching a conclusion about whether children with severe HIE show more complications during transport. Pre-transport severity of the patients was not established as it is usual in pediatric transport (Pediatric Risk of Mortality score),²⁹ and the severity of HIE was determined after arrival of asphyxiated infants at this NICU; therefore; it is not possible to rule out some degree of worsening of neurological status during transport. In addition, it is not possible to predict if efficacy would have been different in this sample if hypothermia-controlling devices had been used during transport. Other studies have revealed a greater number of infants who achieve target

temperature when controlled hypothermia is used during transport.^{11,16}

This study shows that the risk of overcooling during transport with passive hypothermia is higher in newborns with severe HIE and in those who had more severe acidosis at birth. This observation provides useful information to identify those asphyxiated infants who require closer clinical surveillance to ensure temperatures in the target range during transport. The most common adverse events that arise during the transport of infants with HIE with passive hypothermia are mainly related with physiological deterioration and bleeding from the endotracheal tube with desaturation.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank Ms. Elia Pérez for her statistical analysis of the data and the team of Pediatric Emergency Medical System in Catalonia.

References

1. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:558–66.
2. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010;340:c363.
3. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003311.
4. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res.* 1999;46:274–80.
5. Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, Thoresen M. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke.* 2012;43:3364–70.
6. 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.
7. Karlsson M, Tooley JR, Satas S, Hobbs CE, Chakkarapani E, Stone J, et al. Delayed hypothermia as selective head cooling or whole body cooling does not protect brain or body in newborn pig subjected to hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2008;64:74–8.
8. Saliba E, Fakhri N, Debillon T. Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:80–6.
9. Akula VP, Gould JB, Davis AS, Hackel A, Oehlert J, Van Meurs KP. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: data from the California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC) and California Perinatal Transport System (CPeTS) for 2010. *J Perinatol.* 2012;33:194–7.
10. Sharma A. Provision of therapeutic hypothermia in neonatal transport: a longitudinal study and review of literature. *Cureus.* 2015;7:e270.
11. Akula VP, Joe P, Thusu K, Davis AS, Tamaresis JS, Kim S, et al. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2015;166:856–61.e1–2.
12. Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol.* 2010;30:324–9.
13. Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95:F408–12.
14. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2009;98:942–6.
15. O'Reilly D, Labrecque M, O'Melia M, Bacic J, Hansen A, Soul JS. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol.* 2013;33:435–40.
16. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics.* 2013;132:841–6.
17. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33:696–705.
18. Alsina M, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayà F, García-Alix A. The severity of hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with multiple organ dysfunction in the hypothermia era. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:234–40.
19. Martínez-Biarge M, García-Alix A, García-Benasach F, Gayà F, Alarcón A, González A, et al. Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture. *J Perinat Med.* 2008;36:536–42.
20. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc).* 2011;75, 341.e1–20.
21. Johnston ED, Becher J-C, Mitchell AP, Stenson BJ. Provision of servo-controlled cooling during neonatal transport. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F365–7.
22. Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, Arnáez J, Blanco D, García-Alix A. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *PLOS ONE.* 2016;11:e0165744.
23. Variante GF, Magalhães M, Gasperine R, Alves HC, Scoppetta TL, Figueredo RJ, et al. Early amplitude-integrated electroencephalography for monitoring neonates at high risk for brain injury. *J Pediatr (Rio J).* 2017;(February). pii:S0021-7557(16)30259-5.
24. Brodie HR, Cross KW, Lomer TR. Heat production in the hypoxic new-born infant. *J Physiol.* 1957;135, 9–10P.
25. Burnard ED, Cross KW. Rectal temperature in the newborn after birth asphyxia. *Br Med J.* 1958;2:1197–9.
26. Jayasinghe D. Innate hypothermia after hypoxic ischaemic delivery. *Neonatology.* 2015;107:220–3.
27. Mortola JP. Implications of hypoxic hypometabolism during mammalian ontogenesis. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;141:345–56.
28. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:801–3.
29. Kanter RK, Tompkins JM. Adverse events during interhospital transport: physiologic deterioration associated with pretransport severity of illness. *Pediatrics.* 1989;84:43–8.

Resultados del segundo artículo:

A continuación se resumen los resultados principales del segundo artículo.

1. Pacientes, datos perinatales y aspectos generales del traslado:

- De los 99 pacientes con EHI que fueron atendidos en nuestra UCIN en el periodo del estudio, un total de 68 recién nacidos (69%) procedían de otros centros. Los pacientes con EHI grave superaron la mitad del total de los pacientes trasladados (51%), mientras que solo una minoría de los pacientes externos presentó EHI leve (13%).
- No hubo diferencias significativas según la gravedad de la EHI en: 1) Las horas transcurridas entre la decisión de traslado y la llegada a nuestro centro. 2) La hora de llegada a nuestro centro, aunque en esta última hubo una tendencia a ser mayor en los pacientes con EHI grave.

2. Correlación de la temperatura durante el traslado y la gravedad de la EHI:

- El 84% de los pacientes trasladados mantuvo la temperatura sin necesidad de fuentes térmicas externas. mientras que el 16% precisó fuente de calor para controlar el sobreenfriamiento.
- El diagnóstico de EHI grave, así como el pH de arteria umbilical fueron los únicos factores que se correlacionaron de forma independiente con la temperatura de partida del centro emisor, así como la de llegada al nuestro centro en base al análisis de regresión logística ($p < 0.05$).
- Los pacientes con EHI grave presentaron mayor riesgo de sobreenfriamiento con temperatura $< 33^{\circ}\text{C}$ al ingreso (RR 4.5; 95% CI 1.1-19.3).

- Las temperaturas de salida, durante el traslado y de llegada fueron menores según aumentó la gravedad de la EHI ($p < 0.05$). Mientras que no hubo diferencias en la temperatura tomada tras la estabilización en sala de partos según la gravedad de la EHI.

3. Afectación sistémica durante el traslado:

- Los pacientes con EHI grave presentaron mayor gravedad sistémica expresada en una mayor necesidad de soporte inotrópico (78%) y ventilación mecánica (62%), ($p < 0.01$).
- En el 21% de los pacientes ocurrieron efectos adversos sistémicos durante el traslado con una tendencia mayor en el grupo de EHI grave aunque sin diferencias significativas. Los eventos registrados fueron hipotensión (50%), hipoglucemia (29%) y sangrado endotraqueal (21%).
- Entre los pacientes con EHI grave, 3 de ellos no fueron enfriados activamente a su llegada a nuestra UCIN por estado moribundo.

DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 Afectación extraneural en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la hipotermia

5.1.1 Aspectos epidemiológicos y generales

Hasta el momento conocíamos que la afectación multiorgánica en el RN asfíctico era frecuente y universal en aquellos pacientes con EHI grave(21,22,24). Sin embargo, esta tesis, basándose en una cohorte amplia de pacientes con EHI leve, moderada y grave, nos permite puntualizar que la disfunción de otros órganos es prácticamente universal en el RN con cualquier grado de EHI en la era de la HT. Esta afirmación cobra fuerza al cuantificar el número de órganos afectados, ya que, el primer día de vida el 56% de los pacientes con EHI presentaron afectación de 5 a 6 órganos o sistemas extraneurales.

Para una completa descripción del daño orgánico es preciso tener en cuenta que la afectación de un órgano no es una variable dicotómica, sino que existe un continuum que conviene desgranar para poder destacar aquellas alteraciones con traducción clínica y que pueden tener una implicación a largo plazo, por encima de las pequeñas alteraciones bioquímicas incidentales. Para ello se diseñó una escala de DMO dirigida al paciente asfíctico que clasifica la afectación de cada órgano y sistema en 3 estadios, al igual que se había hecho con la EHI. Al desglosar la gravedad del daño orgánico encontramos que el 63% de los pacientes con diversos grados de EHI presentó afectación clínicamente relevante (moderada o grave) de al menos 1 órgano en el primer día de vida. De esta manera podemos puntualizar que los pacientes con EHI en la era de la HT no solo presentan DMO sino que la mayoría presenta afectación relevante de otros órganos.

Estos datos ilustran como el insulto hipóxico-isquémico altera de forma general la homeostasis del RN y pone de manifiesto la importancia de un abordaje global de este tipo de pacientes.

5.1.2 La encefalopatía hipóxico-isquémica leve en la era de la hipotermia

En este estudio se ha descrito por primera vez el perfil de DMO de los pacientes con EHI leve. Únicamente, el estudio de Martin-Ancel et al. describe el daño extraneural en este grupo de pacientes, si bien lo hace uniéndolos al grupo de EHI moderada. Actualmente estos dos estadios no pueden agruparse ya que los segundos son candidatos a tratamiento con HT y los primeros, en este momento, no lo son. Tampoco los estudios de eficacia y seguridad de la HT incluyeron este grupo de pacientes por no ser candidatos al tratamiento, con la premisa que el riesgo de la hipotermia podría superar el beneficio(6). Esto ha dado lugar a un vacío de información consistente acerca de este grupo.

En el segundo artículo de esta tesis podemos observar que los pacientes con EHI leve reciben un manejo clínico heterogéneo debido a que, en ocasiones, la gravedad de la encefalopatía puede resultar difícil de establecer. En el documento de consenso publicado en 2011 por la Sociedad Española de Neonatología, se recomendaba, que en caso de duda acerca de la gravedad de la EHI, el RN fuera enfriado y remitido al centro de referencia antes de las 6 primeras horas de vida para que allí, con mayor experiencia, se determinara la gravedad de la EHI y por lo tanto se decidiera la indicación de HT(7). A consecuencia, en nuestro estudio 9 RN con EHI leve fueron trasladados desde otros centros y enfriados pasivamente hasta determinar la gravedad de la EHI al llegar a nuestro centro. En 5 de estos pacientes la hipotermia se prolongó hasta que el efecto de los fármacos sedantes utilizados durante la estabilización inicial o el transporte remitieron, siendo entonces posible reconocer la situación neurológica basal del RN. No obstante, hay que tener en cuenta que probablemente la mayor parte de pacientes con EHI leve no son trasladados y que los pacientes de este grupo nacidos en nuestro centro no fueron enfriados. Sin embargo, no sabemos qué efecto sistémico puede tener este manejo diferencial en el paciente con EHI leve ya que, por el momento, no ha sido estudiado.

En base a esta tesis, podemos afirmar que los pacientes con EHI leve en la era de la HT también presentan afectación extraneural. Según los resultados de nuestro estudio, reflejados en la tabla 3 del apartado de resultados, el 100% de estos pacientes presentó disfunción de otros órganos y aún más, el 42% presentó

afectación moderada o grave de 1 o 2 órganos extraneurales. Este dato estaría en consonancia con la teoría del *diving reflex* que preconiza la afectación primera de los órganos menos nobles y contradice la teoría que sostenía que el SNC es el órgano más sensible y por lo tanto el primero o más gravemente afectado tras un insulto hipóxico-isquémico.

5.1.3 Correlación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica y el daño orgánico

Este punto es, sin duda, la aportación más relevante de nuestra tesis. Ningún estudio hasta el momento ha intentado responder esta cuestión que a la vez, con frecuencia, plantea dudas en la práctica diaria. La realidad de la asfixia perinatal pone delante del clínico un paciente cuyo principal problema es la afectación del SNC acompañada de la alteración de múltiples biomarcadores, obtenidos tanto a través de la monitorización clínica como de exploraciones complementarias. Priorizar los datos, interpretarlos sistemáticamente y correlacionarlos con el daño neurológico supone un reto en el manejo integral de estos pacientes. Aún más si tenemos en cuenta que determinar la gravedad de la EHI mediante la exploración clínica es complejo, ya que requiere de un entrenamiento específico y se da frecuentemente en alguna de las siguientes circunstancias: 1) el RN asfíctico nace en centros de segundo o primer nivel donde es muy probable que no exista la figura del neurólogo o clínico neonatal. 2) el uso de sedantes u otras drogas para la estabilización inicial puede alterar el estado neurológico basal del RN y dificultar su valoración al llegar al centro de referencia.

Por este motivo, se ha intentado responder a la cuestión de la correlación entre el daño orgánico y el daño extraneural de la forma más amplia y detallada posible. Así, hemos podido demostrar que existe una buena correlación entre la gravedad del daño orgánico en las primeras 72 horas de vida del RN y el grado de EHI definido en las primeras 6 horas de vida. Este análisis se ha abordado mediante tres aproximaciones: 1) la evaluación de la puntuación de una escala de DMO, 2) el

estudio del número de órganos afectados según el grado de EHI, 3) la correlación de cada órgano afecto con el grado de EHI.

5.1.3.1 Correlación de la escala de daño orgánico con el grado de encefalopatía hipóxico-isquémica

Para tratar de responder de forma eficiente a esta cuestión se revisaron las principales escalas de daño orgánico ya validas tales como el PELOD(18) o el SOFA(19), sin embargo estas planteaban importantes limitaciones. En primer lugar su aplicabilidad en el RN es controvertida ya que, como hemos apuntado previamente, la fisiopatología del RN y especialmente en las primeras horas de vida, difiere en muchos puntos de la del paciente crítico pediátrico y por otra parte, la escalas neonatales están principalmente dirigidas a la patología del prematuro cuyo contexto clínico no es equiparable a la del RN asfíctico(18-20).

Por este motivo se diseñó una escala de DMO específicamente para el RN asfíctico. Esta debía abarcar el espectro más completo posible de daño orgánico y contener biomarcadores científicamente relevantes en este contexto clínico, y que a la vez fueran de uso ampliamente extendido y actual en la práctica estándar. Aunque nuestro estudio tiene la limitación de utilizar una escala no validada, es un buen instrumento para describir el daño extraneural y nos abre la puerta a validarla en un futuro mediante estudios multicéntricos.

Además, para aportar un dato descriptivo global de DMO que permitiera correlacionarlo con el grado de EHI, se asignó a la escala una puntuación asimétrica según el grado de afectación de cada órgano siguiendo la estructura del PELOD(18), que mediante una puntuación asimétrica destaca de forma eficiente la afectación clínicamente relevante sobre la afectación más banal. El estudio ROC de la puntuación de la escala para diferenciar la EHI leve respecto a la EHI moderada y grave mostró una buena capacidad discriminativa de la escala, con un área bajo la curva mínima de 0,76 para los 3 días estudiados. Aunque estadísticamente se obtuvieron puntos de corte, como ya hemos señalado, la escala no está validada por el momento y se ha utilizado únicamente como una herramienta descriptiva en esta

tesis, por este motivo no nos detendremos a reflexionar sobre los mismos. Futuros estudios dirigidos a la validación de la escala podrían permitirnos localizar puntos de corte útiles en la anticipación del daño orgánico según la gravedad de la EHI y viceversa.

La correlación existente entre la gravedad de la EHI y la DMO, sin embargo, puede matizarse más gracias al estudio post-hoc de la puntuación de la escala que nos aporta información relevante y novedosa. La principal conclusión que extraemos es que los pacientes con EHI grave presentan significativamente mayor gravedad en la DMO que el resto de grupos durante las primeras 72 horas de vida. Hay, por tanto, un punto de inflexión en la afectación sistémica entre los pacientes con EHI grave y los pacientes con EHI moderada y leve. Por el contrario, descubrimos que el primer y segundo día de vida los pacientes con EHI moderada no presentan significativamente mayor gravedad que los pacientes con EHI leve. Este hallazgo nos lleva a plantear dos hipótesis antes no formuladas: 1) es posible que la magnitud del insulto hipóxico-isquémico sea exponencialmente mayor en los pacientes con EHI grave respecto a los pacientes con EHI moderada y leve; 2) es posible que la afectación del sistema nervioso central en el RN asfíctico no sea proporcional entre un grado de EHI y otro. En este punto el estudio de biomarcadores químicos de daño neurológico y su correlación con la escala de DMO podrá aportar información en el futuro para describir mejor las discontinuidades o saltos dentro del continuum de gravedad de la afectación neurológica.

En segundo lugar, el estudio post-hoc de las puntuaciones de la escala arroja otro dato de gran interés que no había sido descrito hasta el momento: aunque no hay diferencias entre los grupos de EHI leve y EHI moderada en la puntuación del primer y segundo día, si que las encontramos en el tercer día de vida, lo que traduce que los pacientes con EHI leve resuelven más rápidamente las alteraciones en la homeostasis. Estos datos ponen en relieve como la evolución temporal del daño orgánico nos aporta información clave sobre el alcance del insulto hipóxico-isquémico.

Por último, si analizamos con detenimiento las puntuaciones de la escala en la Figura 1 del primer artículo, podremos observar que si bien la mayor parte de pacientes con EHI grave presentaron disfunción orgánica clínicamente relevante, al analizar las medidas de dispersión (rango intercuartílico y valor mínimo) observamos que un pequeño porcentaje de pacientes dentro de este grupo (<10%), presentó afectación orgánica de baja repercusión clínica, con puntuaciones en la escala menores a 6 puntos. De aquí extraemos una conclusión relevante, un paciente diagnosticado de EHI grave puede presentar, aún con baja probabilidad, escasa afectación orgánica y por lo tanto no son dos situaciones del todo excluyentes, sin embargo la baja probabilidad con la que se da esta asociación, nos debe llevar a ser cautelosos en estos casos y estudiar más exhaustivamente a estos pacientes con el objetivo de despistar otras causas de encefalopatía neonatal.

5.1.3.2 Correlación del número de órganos afectados el primer día de vida con la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica

En lo que corresponde al estudio del número de órganos afectados, la correlación entre gravedad de la EHI y el daño extraneural es también significativa ya que encontramos diferencias entre los 3 grupos de EHI en el número de órganos afectados y en el número de órganos afectados de forma relevante en el primer día de vida, tal y como describimos en el artículo principal y refleja de forma más detallada la tabla 3 de la sección de resultados, no incluida en el artículo por cuestión de espacio. Esta correlación queda bien ilustrada al observar que ningún paciente con EHI leve presentó afectación clínicamente relevante de más de 2 órganos, lo que ocurrió en el 12% de los pacientes con EHI moderada y en el 74% de los pacientes con EHI grave. El estudio post-HOC mostró de nuevo que las diferencias entre el grupo de EHI grave y moderada fueron significativas mientras que no lo fueron entre el grupo de EHI moderada y leve.

En este punto nos debemos detener en discutir el artículo publicado por Shah et al. en 2004(24). Este estudio, de diseño retrospectivo comparó cuantitativamente la afectación 4 órganos (cardiovascular, respiratorio, hepático y renal) con un mal pronóstico a largo plazo definido en términos de muerte, parálisis cerebral grave a

los 12 meses, ceguera o sordera asociadas a parálisis leve-moderada a los 12 meses, parálisis cerebral moderada con retraso mental a los 24 meses. En los resultados se observa una buena correlación entre el número de órganos afectados y un mal pronóstico a largo plazo hasta el número de 3 órganos, sin embargo esta correlación se pierde al aumentar el número a 4 órganos afectados ya que la proporción fue mayor en el grupo de buen pronóstico, por lo que el autor concluye que no se puede demostrar que exista una buena correlación entre el DMO y el pronóstico a largo plazo. Sin embargo, conviene señalar que en este estudio encontramos importantes limitaciones, lo que nos sugiere cautela a la hora de interpretar estos datos: 1) En primer lugar, solo se encontraron datos de disfunción multiorgánica en el 59% de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión; 2) No se estudió la relación entre el número de órganos afectados y el grado de EHI, probablemente porque la proporción de pacientes con EHI moderada era tan solo del 10% y la de EHI leve del 2%; 3) No se diferenció el grado de afectación de los órganos.

Esta tesis no ha evaluado la relación del daño orgánico con el pronóstico a largo plazo, sin embargo la estrecha correlación que se ha demostrado entre el DMO y la gravedad de la EHI hace predecir que la correlación se mantendría también en este punto. No obstante, es un aspecto relevante a examinar en próximos estudios.

5.1.3.3 Correlación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica y la afectación específica de cada órgano y sistema

Por último, también demostramos la correlación del DMO y la EHI estudiando cada órgano y sistema individualmente, ya que se encontraron diferencias significativas tanto en la incidencia de afectación total como en la incidencia de afectación clínicamente relevante (moderada o grave) de todos los órganos respecto al grado de EHI para los 3 días estudiados.

Así mismo, para describir que órganos y sistemas definían mejor la diferencia entre los grupos de EHI en las primeras 24 horas de vida, se realizó un análisis de validez de prueba diagnóstica creando dos grupos: 1) afectación total de cada órgano (leve a grave) vs no afectación y 2) afectación clínicamente relevante

(moderada o grave) vs no afectación o afectación leve y, de esta manera, se estudiaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos respecto a EHI grave o moderada vs. EHI leve. Observamos en la tabla 4 del apartado de resultados de esta memoria, que la afectación moderada o grave de la función hepática y del sistema hematológico presentaron un valor predictivo positivo del 100% sobre la predicción de EHI moderada o grave, mientras que la afectación leve o no afectación del medio interno presentaron un valor predictivo negativo del 100% sobre la predicción de EHI leve. Este dato se debe interpretar con cautela en la práctica clínica, puesto que la determinación del grado de EHI debe hacerse dentro de las 6 primeras horas de vida y estos datos se basan en la peor determinación de las primeras 24 horas de vida. Sin embargo, de nuevo, nos abre la puerta a plantear trabajos dirigidos a este punto en concreto por su gran interés en la práctica diaria.

5.1.4 Perfil de daño extraneural. Relación entre los diferentes órganos

Uno de los aspectos mas novedosos y que queda mejor caracterizado en esta tesis es el comportamiento de cada uno de los órganos durante las primeras 72 horas de vida. Tal y como podemos observar en la Figura 2 del artículo principal, los órganos más afectados fueron el sistema hepático junto con las alteraciones hidroelectrolíticas, siendo los órganos menos afectados el riñón y el sistema hematológico. Podría parecer que esto desestabiliza la teoría del *diving reflex*. sin embargo, cuando analizamos únicamente la afectación orgánica moderada o grave, podemos observar que los datos cambian radicalmente. Observamos que la afectación hepática pasa a ser la menos frecuente junto con la afectación hematológica, mientras que por el contrario la afectación renal se mantiene en porcentajes muy similares. La afectación cardiovascular y respiratoria, junto con la afectación del medio interno en el primer día, pasan a ser en este punto las más frecuentes.

Es preciso, por lo tanto, realizar un análisis en profundidad del daño orgánico en el RN con EHI, diferenciando una afectación leve de una afectación clínicamente relevante a la hora de describir el comportamiento de cada órgano o sistema y dejar

constancia en la historia clínica, ya que, de otra manera, la información es imprecisa y de poca utilidad para predecir y anticipar problemas a corto y largo plazo. Así, en el caso de la función hepática, es habitual que el RN con EHI presente una alteración con escaso valor clínico como es la elevación aislada de las transaminasas entre 100 y 500 UI/L, sin embargo no es frecuente una elevación que supere las 1000 UI/L o que esta se acompañe de repercusión funcional expresada en los factores de coagulación vitamina K dependientes. A diferencia de la afectación renal, que globalmente es menos frecuente pero cuando se produce, el efecto acostumbra a ser clínicamente significativo, de manera que incluso alguno de los pacientes con EHI moderada precisó depuración extrarenal. Las alteraciones del medio interno por su parte, se dan con elevada frecuencia pero aquellas alteraciones mayores tienden a corregirse en las primeras 24 horas, salvo en aquellos pacientes más graves. Por último, cuando el paciente con EHI se encuentra en estado crítico se encuentran implicados mayormente los sistemas cardiovascular y respiratorio.

5.1.5 Evolución temporal del daño extraneural en las primeras 72 horas de vida

Hasta el momento, tanto los estudios de la era previa a la HT como los ensayos que evaluaron la seguridad y eficacia de la misma, aportan datos acerca de la afectación extraneural en las primeras 24 horas de vida(21,22,24) o agrupan las 72 horas de duración de la HT sin detenerse en describir su evolución en el tiempo(6). Sin embargo, en este espacio se producen cambios relevantes que conviene analizar para interpretar la situación del paciente en tiempo real y ayudar a predecir la evolución esperada.

Tanto la evolución temporal de la puntuación de la escala, como la evolución de la incidencia de afectación orgánica en las 72 horas nos permiten detectar que el clímax de la disfunción extraneural se produce en las primeras 24 horas de vida. Este comportamiento refleja el fracaso adaptativo del RN desde el nacimiento, a partir del cual se ponen en marcha las medidas dirigidas a conseguir su estabilización. Por lo tanto, en las primeras horas habitualmente el paciente

presenta mayor inestabilidad, mientras que, si no se produce la muerte del mismo, progresivamente se alcanza una mejoría en todos los órganos extraneurales.

Este patrón temporal es claro en los pacientes con EHI grave y en los pacientes con EHI leve, tanto en las puntuaciones de la escala de DMO como si analizamos la evolución de cada órgano. En los primeros esto se explica probablemente porque la gravedad el primer día es crítica, por lo tanto, si el paciente no fallece, evolucionará a la estabilidad. Mientras que en los pacientes con EHI leve por el contrario esto traduciría que la agresión hipóxica es menos intensa y sus consecuencias por lo tanto más reversibles. En cambio, en los pacientes con EHI moderada observamos que no se produce una evolución temporal clara sino que la afectación sistémica se mantiene estable durante las primeras 72 horas de vida, probablemente porque el daño, generalmente, no es tan grave como podríamos pensar *a priori* pero es clínicamente más relevante que en los pacientes con EHI leve y por ello, más lento su restablecimiento.

Si analizamos cada órgano de forma individual podemos observar que se cumple también este patrón temporal en la mayor parte de ellos; tanto si analizamos la afectación general como si analizamos la afectación clínicamente relevante, la tendencia global de cada órgano afectado es a una mejoría a lo largo de los 3 primeros días de vida, con dos excepciones: En primer lugar, la afectación moderada o grave del sistema cardiovascular presenta un pico de afectación en el segundo día. Al desglosar las variables cardiovasculares utilizadas en nuestro estudio, observamos que el pico de troponina T se produce en el primer día de vida, tal y como se había descrito previamente(33), por lo tanto la explicación de este patrón temporal se explica por la necesidad de fármacos inotrópicos. El aturdimiento miocárdico secundario a la hipoxia que reflejan los estudios acerca de la del daño cardiovascular en el RN asfíctico, se traduce clínicamente en una necesidad creciente de fármacos inotrópicos y que podría verse potenciada por el efecto de la HT(6,31), con lo cual es lógico que el segundo día de vida aquellos RN en situación crítica acumulen un mayor número de fármacos. En segundo lugar, la afectación moderada o grave del sistema hematológico presenta también una ligera tendencia a empeorar el tercer día de vida. La explicación de este fenómeno la

encontramos en una tendencia a la disminución del número de plaquetas conforme pasan los días, potenciada por el efecto de la HT sobre esta serie(6,45).

5.1.6 Impacto de la hipotermia en el daño extraneural

Los grandes ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad de la HT no evaluaron el impacto de esta terapia sobre el resto de órganos. Por tanto, esta cuestión no ha sido respondida. Actualmente, la HT es práctica estándar en los países desarrollados, dado que ha mostrado claramente beneficios sobre el pronóstico neurológico(6), por ello no sería ético plantear ensayos clínicos con el objetivo de despejar esta incógnita. A pesar de todo, esta tesis aporta algo de luz al respecto que conviene discutir y contrastar dada la escasa evidencia previa.

El resultado del metanálisis publicado en la Cochrane acerca de la seguridad de la HT mostró que se relacionaba con una disminución de la frecuencia cardíaca, y del número de plaquetas sin impacto clínico relevante(6). En nuestro estudio, la afectación cardiovascular en el primer día fue del 65%, lo que concuerda tanto con los datos de la era previa a la introducción de la HT como con los estudios monográficos acerca del daño cardiovascular en la era de la HT(22,24), de lo que podemos deducir que tal y como señala el metanálisis(6), no ha habido un impacto en el daño cardiovascular secundario a la HT. Por el contrario, en nuestro estudio la afectación hematológica en el primer día fue del 63% lo que contrasta con el único estudio de la era previa a la HT que cuantificó la afectación hematológica en base a la incidencia de trombopenia y leucocitosis y mostró una incidencia del 41%(22). Esta diferencia podría explicarse por el impacto de la HT sobre el número de plaquetas que apuntábamos previamente. Conviene puntualizar, sin embargo, que la afectación clínicamente relevante del sistema hematológico en nuestro estudio fue únicamente del 13% con una incidencia máxima en el tercer día de vida, también en consonancia con el metanálisis, que concluyó que el impacto de la HT sobre el sistema hematológico no se tradujo en una mayor necesidad de hemoderivados(6).

Algunos estudios, por el contrario, han sugerido que la HT podría tener un impacto beneficioso sobre algunos órganos, concretamente sobre la afectación renal(30,35). Un ensayo reciente de un país en desarrollo donde se utilizó hipotermia pasiva, mostró una disminución del daño renal en el grupo enfriado utilizando el valor de creatinina según los criterios del AKIN, sin impacto en el resto de órganos(63). Así mismo, un estudio con pequeño tamaño muestral de uno de los integrantes del TOBY trial mostró también una disminución de la creatinina en el grupo enfriado(30). En nuestro estudio el riñón fue el órgano menos afectado con una incidencia máxima del 48% el primer día que concuerda con otros estudios acerca del daño renal en la era de la hipotermia(36) y que es claramente menor a la descrita en los estudios previos a la introducción de la HT, cuyos criterios que se basan también en el valor absoluto de la creatinina y la diuresis(22,24).

Esta respuesta singular del riñón a la HT es diferencial respecto al resto de órganos y a la vez se asemeja al comportamiento del SNC ya que si bien es un órgano menos lábil, cuando se produce un insulto significativo el impacto es más frecuentemente grave y menos reversible. Por otra parte aunque no disponemos de datos en humanos, hay modelos animales que reflejan que el insulto renal en el periodo neonatal podría tener también un impacto en la incidencia de enfermedad renal crónica en el adulto(64), sin embargo en nuestro medio, la falta de programas de seguimiento general para estos pacientes nos impide conocer la evolución orgánica a largo plazo. La comunidad científica se ha hecho eco de este problema y por ello se han puesto en marcha ensayos clínicos que valoran la utilidad de algunos fármacos que junto con la HT colaborarían en la protección del daño renal agudo en el RN asfíctico(64).

5.2 Transporte interhospitalario del paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la hipotermia

5.2.1 Aspectos generales

La enfermedad hipóxico-isquémica se ha convertido en una entidad tiempo dependiente, numerosos trabajos en modelos animales y ensayos clínicos han demostrado la importancia de iniciar el enfriamiento de los pacientes con EHI clínicamente relevante cuanto antes desde el nacimiento y siempre dentro de las 6 horas de vida, y la falta de eficacia de un enfriamiento más allá de las 6 horas del nacimiento(53,65).

Desde que el año 2009 se iniciara el programa de HT en las primeras UCIN de referencia de nuestro país, cada vez más centros de tercer nivel han ido incorporando esta terapia hasta el momento actual(2). Sin embargo, durante los 4 primeros años, el 68% de pacientes con EHI ingresados en nuestra UCIN procedían de centros de toda Cataluña y fueron trasladados mediante un equipo de transporte especializado para valoración de HT. Más de la mitad de los pacientes presentó EHI grave (51%), sin embargo un 13% de pacientes trasladados presentó EHI leve, lo que refleja la dificultad de la graduación de la encefalopatía neonatal que requiere de un entrenamiento especializado.

Determinar la potencial gravedad de la EHI en las primeras horas para indicar el traslado, iniciar el enfriamiento y mantenerlo en un rango entre 33 y 35°C es una tarea compleja que recae, en estos casos, sobre el centro emisor y el equipo de transporte. Cataluña es comunidad autónoma pionera en España en el transporte pediátrico especializado, contando con 2 equipos terrestres y 1 equipo aéreo. Con la puesta en marcha de programas de HT en los 2 centros de referencia de esta zona, se redactó un documento de consenso que incluía directrices para el transporte neonatal en hipotermia pasiva.

No existen, por el momento, guías basadas en la evidencia acerca del transporte del RN asfíctico en hipotermia. El transporte en hipotermia pasiva ha demostrado

ser un método seguro y es por el momento el método mayormente utilizado(55,56,58,57,59). En nuestro estudio un 16% de pacientes presentó temperaturas por debajo del rango objetivo y un 22% no alcanzó la temperatura objetivo en consonancia con estudios anteriores(55,58,57). Recientemente se han publicado 2 ensayos clínicos que demuestran que el enfriamiento servo-controlado durante el transporte podría reducir el tiempo de traslado y el riesgo de sobreenfriamiento(62,61). En nuestro medio la dispersión de la HT en múltiples centros y la disminución por lo tanto de traslados de pacientes con EHI en los últimos años podría dificultar la incorporación del servo-control al transporte.

5.2.2 Correlación del enfriamiento pasivo durante el traslado con la gravedad de la encefalopatía-hipóxico isquémica

El éxito del transporte del paciente crítico se basa la adecuada anticipación de problemas. En este contexto clínico es de vital importancia conocer los principales factores que pueden dificultar el manejo de la hipotermia pasiva durante las primeras horas y el traslado.

Ya a mediados del siglo pasado se describió que el paciente con asfixia perinatal presentaba una mayor tendencia a la pérdida de temperatura debido a una disminución en el consumo de oxígeno y la capacidad de producir energía, lo que se había denominado como enfriamiento natural(60). En base a lo anterior, nuestro estudio analizó por primera vez la relación entre la temperatura y la gravedad de la EHI. En esta tesis se ha demostrado que existe una relación inversamente significativa entre la temperatura y la gravedad de la EHI que se identifica tanto en la temperatura de partida del centro emisor, la temperatura durante el traslado y la temperatura de llegada a nuestra UCIN, como queda bien ilustrado en la Figura 1 del segundo artículo. No hubo diferencias significativas, en cambio, en la temperatura al final de la reanimación, lo que traduce que la tendencia al enfriamiento es mayor conforme pasa el tiempo. Así mismo, la presencia de EHI grave y el pH de arteria umbilical al nacimiento se identificaron como factores independientes en relación con la temperatura de salida y la temperatura de llegada. Aún más, se demostró que

la presencia de EHI grave implica un mayor riesgo de enfriamiento por debajo de 33°C (RR 4.5; CI 1.1-19.3). Estos hallazgos permiten guiar la anticipación durante el transporte de aquellos pacientes que se identifican precozmente como EHI grave mediante un uso precoz de las fuentes de calor cuando la temperatura se aproxima al rango inferior de seguridad.

No podemos pasar por alto el hecho que el pH de arteria umbilical, si bien no ha demostrado una buena correlación con la gravedad de la EHI(66), presenta en nuestro estudio una buena correlación con la temperatura. De nuevo, este dato nos lleva a la hipótesis de que probablemente algunos aspectos extraneurales en el RN asfíctico podrían correlacionarse mejor con la magnitud del insulto hipóxico-isquémico que la gravedad de la afectación del SNC.

5.2.3 Impacto del transporte en la afectación orgánica del paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica

El transporte del paciente asfíctico se da en la fase inicial de la enfermedad hipóxico-isquémica por lo que tiene un potencial impacto sobre la atenuación o empeoramiento tanto de estado neurológico como de la homeostasis del paciente. En consonancia con el primer artículo, este trabajo demostró también que la presencia de EHI grave se relacionó con una mayor necesidad de inotrópicos y de soporte ventilatorio invasivo durante el traslado. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos según el grado de EHI, aunque se puede observar una tendencia mayor en el grupo de EHI grave. Estos resultados se pueden explicar por la baja incidencia de eventos adversos descritos.

Se registraron eventos adversos extraneurales en un 21% de los pacientes, el principal de los cuales fue la presencia de hipotensión con un requerimiento de aumento de inotrópicos o volumen que se dio en el 50% de los casos, seguido de hipoglucemia con necesidad de administración de bolo de glucosa en 29% de los casos y sangrado endotraqueal en el 21%. Hay pocos estudios hasta el momento que detallen los efectos adversos durante el transporte, y los ensayos clínicos no

reflexionan acerca de si el servo-control reduciría la incidencia con que se presentan, sin embargo, es conveniente señalar que el tipo de eventos adversos más registrados en nuestro estudio fueron cardiovasculares y hematológicos, lo que coincide con los efectos secundarios descritos en los estudios de seguridad de la HT(6), esto podría llevarnos a la hipótesis de que un mayor control de la temperatura durante el transporte evitando el sobreenfriamiento, podría reducir la incidencia de eventos adversos durante el mismo con un impacto en la DMO de estos pacientes.

5.3 Mortalidad en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica en la era de la hipotermia

El avance exponencial en el campo de la neonatología en las últimas décadas, especialmente el manejo en sala de partos, el transporte especializado y la estabilización en UCIN de alto nivel, nos permite en la actualidad estabilizar a la mayor parte de pacientes con asfixia perinatal a pesar de la gravedad extrema de los mismos, por ello la mortalidad neonatal en el RN asfíctico exclusivamente debida a causas extraneurales responde a un pequeño número de casos como muestra nuestro estudio. Los pacientes en los cuales la afectación sistémica fue la causa de la muerte fueron tan solo el 13% de los casos (3 pacientes en total) de los cuales 1 paciente falleció por shock refractario y 2 por coagulopatía refractaria, entre ellos, el único paciente fallecido con EHI moderada.

De forma paralela también se ha producido un avance en el conocimiento de aquellos parámetros que nos permiten establecer de forma precoz y precisa el pronóstico de estos pacientes, entre ellos la neuroimagen (ecografía y resonancia magnética precoz)(67), el valor del índice de resistencia vascular medido en el Doppler cerebral que nos informa de la pérdida de autoregulación vascular del SNC(68) y biomarcadores en líquido cefalorraquídeo de muerte neuronal como la enolasa neuronal específica(69,70).

A la hora de analizar la mortalidad global de nuestros pacientes es preciso tener en cuenta que este estudio se realizó en un centro de referencia para HT donde la mayor parte de los pacientes con EHI moderada (80%) y grave (84%) procedían de centros externos. Por lo tanto, dentro del estudio tenemos una proporción mayor de pacientes con EHI grave (39%), y este hecho se refleja en la tasa de mortalidad total, ya que de las 22 muertes neonatales, 21 presentaron EHI grave. Sin embargo si analizamos la tasa de mortalidad entre los pacientes con EHI grave observamos que fue del 67%, discretamente superior a la descrita en la revisión Cochrane donde cinco ensayos evaluaron el efecto de la hipotermia sobre la mortalidad por gravedad de la encefalopatía (Gunn 1998(71); Cool Cap Study 2005(5); NICHD Study 2005(3); Zhou 2010(72); ICE Study 2011(41)): hubo 285 niños con encefalopatía grave, de los cuales 171 fallecieron (60%)(6).

En el primer artículo describimos que diecinueve muertes de recién nacidos con EHI grave fueron precedidas por decisiones de redirección del cuidado curativo al paliativo dentro de las primeras 120 horas. La UCIN donde se ha llevado a cabo esta tesis cuenta con un grupo especializado en la evaluación neurológica del RN lo que permite afinar el estudio pronóstico de estos pacientes. La decisión de retirar el soporte vital fue considerada en aquellos pacientes que tenían hallazgos clínicos consistentes con encefalopatía grave persistente (coma) en combinación con una alteración grave del EEGa (patrón en supresión o brote-supresión), hallazgos graves de neuroimagen (ecografía o RNM precoz) y el valor de la enolasa neuronal específica del LCR como herramienta de pronóstico. En esta UCIN, esta decisión prudencial se realiza después de llegar a una conclusión lo más precisa posible del pronóstico, con todo el equipo involucrado (médicos, enfermeras y otros terapeutas), y por su puesto con una comunicación excelente con los padres, para que sus decisiones se tomen con el apoyo total del equipo médico.

5.4 Perspectivas de futuro

Esta tesis aporta una descripción completa de aspectos menormente estudiados del RN asfíctico en la era de la HT, como son el daño multiorgánico y el curso del

transporte de estos pacientes. Aspectos, que por otra parte, son relevantes en la práctica clínica diaria y un mejor conocimiento de los cuales puede tener un impacto en el pronóstico del RN con EHI. Tal y como hemos ido desgranando a lo largo de la discusión, este trabajo descriptivo es el primer paso para generar hipótesis que permitan diseñar estudios que aporten evidencia de alto grado en este campo.

En primer lugar, la validación de la escala de disfunción multiorgánica en el RN asfíctico nos permitirá correlacionarla con marcadores novedosos y de valor pronóstico demostrado, tanto de daño orgánico como de disfunción neurológica y favorecer así su uso en la práctica estándar.

Esta tesis pone en evidencia la falta de estudios acerca de la evolución a largo plazo de la función renal y cardiovascular principalmente, por ser órganos más sensibles a la agresión hipóxico-isquémica, dado el mayor consumo de oxígeno. Es preciso plantear un seguimiento global a largo plazo de estos pacientes para estudiar la evolución no solo del desarrollo neurológico sino el posible impacto cardiovascular, respiratorio, renal o hepático.

También ha quedado patente que los pacientes con EHI leve presentan afectación de otros órganos que en ocasiones supera la gravedad neurológica y si bien no se ha considerado la eficacia de la HT en el pronóstico neurológico a largo plazo de estos pacientes, es posible que esta terapia pueda tener un papel beneficioso en el daño de otros órganos y sistemas.

Por último, el transporte del RN asfíctico supone un reto y una exigencia en la preparación de equipos especializados como es el caso de Cataluña. Es preciso plantear estudios prospectivos acerca de los factores que pueden dificultar el manejo de estos pacientes y analizar con detalle los eventos adversos que ocurren durante el mismo.

CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

1. La disfunción de otros órganos es prácticamente universal en el paciente con cualquier grado de EHI en la era de la HT. El daño extraneural se correlaciona con la gravedad de la EHI, sin embargo esta correlación se funda básicamente en la diferencia en el grado de afectación multiorgánica entre los pacientes con EHI grave y los pacientes con EHI moderada y leve.
2. Podemos establecer los siguientes patrones de afectación sistémica según el grado de EHI:
 - a. En el paciente con EHI grave se debe anticipar una disfunción moderada o grave de otros órganos desde las primeras 24 horas de vida. En caso de no producirse, es preciso descartar exhaustivamente otras causas de encefalopatía neonatal.
 - b. Los pacientes con EHI moderada con frecuencia presentan afectación orgánica de escasa relevancia clínica, pero una minoría de casos puede presentar afectación sistémica moderada o grave.
 - c. Los pacientes con EHI leve presentan habitualmente afectación sistémica leve y resuelven con rapidez las alteraciones en la homeostasis.
3. El hígado y el medio interno son los órganos y sistemas que se afectan con mayor frecuencia en el RN con EHI, sin embargo los órganos afectados con mayor gravedad son el sistema respiratorio y cardiovascular. La disfunción renal y hematológica se producen con menor frecuencia que el resto de órganos, sin embargo en el caso del daño renal, su afectación es con frecuencia clínicamente relevante.
4. El daño extraneural en el paciente con EHI es más intenso en las primeras 24 horas de vida. Los pacientes que sobreviven presentan una tendencia a

mejorar a lo largo de las primeras 72 horas de vida. La disfunción cardiovascular clínicamente relevante es más frecuente en el segundo día de vida y el sistema hematológico presenta mayor afectación en el tercer día de vida.

5. La gravedad de la EHI se correlaciona inversamente con la temperatura durante el transporte en hipotermia pasiva. Los pacientes con EHI grave presentan un mayor riesgo de sobreenfriamiento durante el transporte en hipotermia pasiva.
6. Los eventos adversos más frecuentemente descritos durante el transporte interhospitalario son el deterioro cardiovascular, la presencia de hipoglucemia y sangrado endotraqueal, estos podrían disminuir con una mejor estabilización previa al transporte y con un mejor control de la temperatura.
7. Los pacientes con EHI grave presentan mayor afectación cardiovascular y respiratoria durante el transporte interhospitalario. No se ha demostrado una relación entre la frecuencia de los eventos adversos y la gravedad de la EHI.

BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010. p. 329–38.
2. Arnaez J, García-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* [Internet]. 2017;0(0):ther.2017.0024. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/ther.2017.0024>
3. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;353(15):1574–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcps050929>
4. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663–70.
5. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32(1):18–24.
6. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, et al. Cochrane Review: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J* [Internet]. 2010;5(1):474–531. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ebch.527>
7. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, et al. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr*. 2011;75(5).
8. Grupo de trabajo G. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. 2015;272. Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_535_EHI_AQUAS_compl.pdf

9. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* [Internet]. 1976;33(10):696–705. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/987769>
10. Levene ML, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev*. 1985;11(1):21–6.
11. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1986. p. 671–82.
12. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1997;86(7):757–61.
13. Martinez-Biarge M, García-Alix A, García-Benasach F, et al. Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture. *J Perinat Med* [Internet]. 2008;36(6):536–42. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2008529991>
14. Shah DK, Mathur A. Amplitude-Integrated EEG and the Newborn Infant. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(1):11–5.
15. 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(1).
16. Spitzmiller ER, Phillips T, Meinen-Derr J et al. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: A meta-analysis. *J Child Neurol*. 2007;22(9):1069–78.

17. Van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;93(9):1221–7.
18. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, et al. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *CMAJ*. 2010;182(11):1181–7.
19. Ferreira FL, Bota DP, Bross A. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. 2001;286(14).
20. Bestati N, Leteurtre S, Duhamel A, et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. *Crit Care [Internet]*. BioMed Central Ltd; 2010;14(6):R202. Available from: <http://ccforum.com/content/14/6/R202>
21. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, et al. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1995;127(5):786–93.
22. Hankins GD V, Koen S, Gei AF, et al. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5):688–91.
23. Phelan JP, Ahn MO. Intrapartum fetal asphyxial brain injury with absent multiorgan system dysfunction. *J Matern Fetal Med*. 1998;7:19–22.
24. Shah P, Riphagen S, Beyene J, et al. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(2):F152–5.
25. Asphyxia B. ACOG Committee Opinion No. 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2005;106(6):1469–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319282>

26. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;123(4):896–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777225>
27. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, et al. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009;29(8):558–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2009.37>
28. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, et al. 181 Cooling for Newborns with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy. *Pediatr Res*. 2005;58(2):385–385.
29. 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 Pediatr* [Internet]. 2008;8:17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18447921> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2409316/pdf/1471-2431-8-17.pdf>
30. Róka A, Vászárhelyi B, Bodrogi E, et al. Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(8):1118–21.
31. Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, et al. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. *Acta Paediatr* [Internet]. 2012;101(4):338–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118561>
32. Cherian PJ, Blok JH, Swarte RM, et al. Heart rate changes are insensitive for detecting postasphyxial seizures in neonates. *Neurology*. 2006;67(12):2221–3.
33. Güneş T, Oztürk MA, Köklü SM, et al. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr*. 2005;94(11):1638–43.

34. Agrawal J, Shah GS, Poudel P, et al. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital J Pediatr.* 2012;38(1).
35. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 2013;162(4).
36. Kaur S, Jain S, Saha A, et al. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. *Ann Trop Paediatr.* 2011;31(2):129–34.
37. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int [Internet].* 2007;71(10):1028–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815522564>
38. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr.* 2011;158(2 SUPPL.).
39. Sweetman DU, Riordan M, Molloy EJ. Management of renal dysfunction following term perinatal hypoxia-ischaemia. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2013;102(3):233–41.
40. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, et al. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail.* 2004;26(3):305–9.
41. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med [Internet].* 2011;165(8):692–700. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21464374%5Cnhttp://archpedi.jamanetwork.com/data/Journals/PEDS/22555/poa15012_692_700.pdf
42. Zaramella P, Saraceni E, Freato F, et al. Can tissue oxygenation index (TOI) and cotside neurophysiological variables predict outcome in depressed/asphyxiated newborn infants? *Early Hum Dev.* 2007;83(8):483–9.

43. 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(5):361–5.
44. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, et al. Comparison of SpO₂ to PaO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury*. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1309–16.
45. Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *J Pediatr*. 2011;158(2 SUPPL.).
46. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* [Internet]. 1998;102(4 Pt 1):885–92. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/102/4/885%5Cnhttp://pediatrics.aappublications.org/content/102/4/885.long%5Cnhttp://pediatrics.aappublications.org/content/102/4/885.full.pdf>
47. Morkos AA, Hopper AO, Deming DD, et al. Elevated total peripheral leukocyte count may identify risk for neurological disability in asphyxiated term neonates. *J Perinatol* [Internet]. 2007;27(6):365–70. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211750>
48. Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, Gürakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20(5):407–10.
49. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, et al. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr*. 2006;95(11):1405–11.
50. Reddy S, Dutta S, Narang A. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. *Indian Pediatr*. 2008;45(2):144–7.
51. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. The Pediatric Risk of Mortality III-Acute Physiology Score (PRISM III- APS): A method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. *J Pediatr*. 1997;131(4):575–81.

52. 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(7743):409.
53. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, et al. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1999;46(3):274–80.
54. Saliba E, Fakhri N, Debillon T. Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. p. 80–6.
55. Akula VP, Davis AS, Gould JB, et al. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: Current practices in California. *Am J Perinatol*. 2012;29(5):319–26.
56. Burnard ED, Cross KW. Rectal temperature in the newborn after birth asphyxia. *Br Med J*. 1958;2(5106):1197–9.
57. O'Reilly D, Labrecque M, O'Melia M, et al. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol*. 2013;33(6).
58. Fairchild K, Sokora D, Scott J, et al. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2010;30(5):324–9.
59. Schierholz E. Therapeutic hypothermia on transport: providing safe and effective cooling therapy as the link between birth hospital and the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2014;14 Suppl 5:S24-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25136751>
60. Akula VP, Joe P, Thusu K, et al. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2015;166(4):856–861.e2.
61. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, et al. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics* [Internet]. 2013;132(5):841–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144712>

62. Tanigasalam V, Bhat V, Adhisivam B, et al. Does therapeutic hypothermia reduce acute kidney injury among term neonates with perinatal asphyxia? - A randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(15):2545–8.
63. Ellery SJ, Larosa DA, Cullen-Mcewen LA, et al. Renal dysfunction in early adulthood following birth asphyxia in male spiny mice, and its amelioration by maternal creatine supplementation during pregnancy. *Pediatr Res.* 2017;81(4):646–53.
64. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, et al. Time is brain: Starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology.* 2013;104(3).
65. O'Reilly KM, Tooley J, Winterbottom S. Therapeutic hypothermia during neonatal transport. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2011;100(8):1084–6.
66. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(7):824–31.
67. Agut T, León M, Rebollo M, et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: Accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr.* 2014;14(1).
68. Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, et al. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J Perinatol.* 2016;36(3):202–6.
69. Kelen D, Andorka C, Szabó M, et al. Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome. *PLoS One.* 2017;12(9).
70. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, et al. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics.* 1994;93(2):234–40.

71. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, et al. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. 1998;102(5):1098–106.
72. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* [Internet]. Mosby, Inc.; 2010;157(3):367–372.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.030>

ABREVIATURAS

8 ABREVIATURAS

Acute kidney Injury Network (AKIN)

Alfredo García-Alix (AGA)

Alanino aminotransferasa (ALT)

Aspartato aminotransferasa (AST)

Coagulación intravascular diseminada (CID)

Daño/Disfunción multiorgánico/a (DMO)

Electrocardiograma (ECG)

Electroencefalograma (EEG)

Electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

Enterocolitis necrotizante (ECN)

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

Fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂)

Frecuencia cardíaca (FC)

Hipertensión pulmonar (HTP)

Hipotermia terapéutica (HT)

Lactato deshidrogenasa (LDH)

Óxido nítrico inhalado (NO_i)

Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)

Radiografía (Rx)

Recién nacido (RN)

Risk, Injury, Loss of kidney function and End-Stage disease (RIFLE)

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Sistema nervioso central (SNC)

Tensión arterial media/sistólica (TAM/TAS)

Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)

