# CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y RESULTADOS NEONATALES DE RECIÉN NACIDOS CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA TRATADOS CON HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN UNA MATERNIDAD PÚBLICA DE REFERENCIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO

Ludmila S. Di Lullo, E. Sandra Machado, Marta I. Lopez, María Elina Serra, Javier E. Meritano.

División Neonatología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

**RESUMEN**

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa significativa de morbimortalidad neonatal. La hipotermia terapéutica (HT), iniciada antes de las 6 horas de vida ha demostrado ser el único tratamiento eficaz y seguro con efectos neuroprotectores que reducen el riesgo de discapacidad y muerte en estos pacientes.

Distintos trabajos publicados en los últimos años han evidenciado dificultad en la implementación, debido a que un programa de HT requiere de un sistema perinatal regionalizado.

Hay escasas publicaciones con los resultados de la implementación de programas HT en nuestra región.

Se propone realizar un estudio descriptivo de cohorte retrospectivo con el objetivo de describir características epidemiológicas, clínicas y resultados neonatales de recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica tratados con hipotermia terapéutica en una maternidad pública de referencia.

**Palabras claves**: Hipoxia-Isquemia Encefálica, Hipotermia Inducida, Recién Nacido.

## INTRODUCCIÓN

La EHI es una causa importante de morbimortalidad y daño neurológico grave en recién nacidos a término y cercanos al término [1,2]. La incidencia descrita es de 1-3 por cada 1000 recién nacidos vivos mayores o iguales a 36 semanas [3].

La HT sigue siendo el estándar de cuidado en los pacientes con EHI moderada o severa, establecido mediante la escala Sarnat-Sarnat, y consiste en la reducción de la temperatura cerebral en 3-4ºC mediante hipotermia corporal total iniciando antes de las 6 horas de vida y manteniendo durante 72 horas, para luego realizar un recalentamiento lento [4,5].

Esta terapia disminuye la morbimortalidad por su efecto neuroprotector relacionado con la reducción del metabolismo cerebral y el descenso de la temperatura evitando las reacciones metabólicas lesivas desencadenadas tras la asfixia [4].

En las últimas dos décadas, la hipotermia terapéutica ha sido ampliamente investigada en bebés con encefalopatía moderada o grave secundaria a una agresión por asfixia.

La HT ha demostrado ser una intervención segura y beneficiosa, con una reducción significativa en el resultado combinado de morbimortalidad o discapacidad importante del neurodesarrollo entre los 18 y los 22 meses y los 6 a 7 años [6].

En un análisis global de 1,15 millones nacimientos en 184 países se estimó que 8,5 casos por 1000 nacidos vivos presentaron encefalopatía neonatal (EN) asociada con eventos intraparto (EHI), el 96% nacidos en países de ingresos bajos y medios (PIB y M). La incidencia media en los países de ingresos altos fue de 1,6/1000 nacidos vivos. En los PIB y M, tanto la incidencia como la gravedad de la EN y la mortalidad fueron superiores a las de países de ingresos altos [7].

Es fundamental contar con una red neonatal de efectores que, en caso de no poder realizar hipotermia terapéutica en la institución donde se produjo el nacimiento ni tampoco disponer de los medios necesarios para una diagnóstico oportuno y

seguimiento, puedan trasladar al paciente de manera rápida, efectiva y segura a su destino en el centro de referencia.

Este traslado debe llevarse a cabo por un equipo de profesionales adecuadamente calificados en el cuidado intensivo de neonatos, idealmente conformado por un médico/a y un enfermero/a en una ambulancia de alta complejidad neonatal [8].

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) se produce como consecuencia de la privación de oxígeno al cerebro, por hipoxemia arterial, por isquemia cerebral o ambas situaciones**.**

Si bien la EHI es la causa más frecuente de EN al nacimiento, hay otras condiciones que deben considerarse y con las cuales se debe realizar diagnóstico diferencial para adecuar el tratamiento [9].

Para ello existen datos perinatales que nos permiten sospechar de una encefalopatía de causa hipóxico-isquémica como:

1. Estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal (bradicardia fetal, pérdida de variabilidad, desaceleraciones variables tardías DIPS 2).
2. PH <7.
3. Evento centinela (alteración de la dinámica del trabajo de parto, desprendimiento de placenta, rotura uterina, procidencia de cordón umbilical, eclampsia).
4. Alteración neurológica del neonato.

La EHI puede graduarse según la gravedad de la clínica neurológica utilizando los criterios de Sarnat y Sarnat. En los casos moderados y graves está indicado iniciar HT dentro de las primeras 6 horas de vida para reducir así la posibilidad de discapacidad mayor y muerte [3,4].

La unidad de Terapia Intensiva Neonatal de la Maternidad Sardá inició su programa de tratamiento con HT en el año 2011, utilizando el método de hipotermia corporal total asociado al monitoreo de función cerebral (MFC).

Es un centro receptor de pacientes con esta patología, derivados tanto de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires como de distintas localidades de la provincia de Buenos Aires.

En este trabajo se describirán las características epidemiológicas, clínicas y los resultados neonatales de los recién nacidos tratados con hipotermia terapéutica por EHI moderada o severa en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS), analizando una cohorte retrospectiva durante un período de diez años (2015-2024).

## OBJETIVOS

Objetivo General: Describir las características epidemiológicas, clínicas y los resultados neonatales de recién nacidos que recibieron tratamiento con hipotermia terapéutica por EHI en una maternidad pública de referencia durante el período 2015–2024.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar a los recién nacidos según sexo, edad gestacional, peso al nacer, tipo de parto y Apgar.
2. Describir la severidad de la EHI al inicio del tratamiento.
3. Reportar los principales eventos clínicos durante la internación (convulsiones, HTP, plaquetopenia, requerimiento de ARM, etc.).
4. Describir la mortalidad asociada.

## MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Estudio observacional, retrospectivo, de tipo descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos ingresados en la unidad neonatal entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2024.

- Diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.
- Tratamiento con hipotermia terapéutica dentro de las primeras 6 horas de vida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores o síndromes genéticos identificados al nacimiento.
- Recién nacidos pretérmino menores de 35 semanas de edad gestacional y/o peso de nacimiento menor a 1800 g.

PROTOCOLO DE HIPOTERMIA

Se aplicó a pacientes con EHI moderada o severa dentro de las primeras 6 horas de vida.

Este protocolo consta de 3 etapas: inducción, mantenimiento y recalentamiento.

Se coloca al paciente en una servocuna y se induce a hipotermia corporal total mediante un colchón, el dispositivo térmico Amrra Term® neonatal, hasta la temperatura objetivo 33.5 ºC (± 0.5 ºC).

Se mantiene la temperatura corporal central entre 33 y 34ºC, controlada continuamente a través de un sensor rectal, por un lapso de 72 horas.

Al cumplir las 72 horas de tratamiento inicia la fase de recalentamiento aumentando la temperatura del dispositivo a 0.5°C por hora hasta alcanzar la normotermia.

Durante el protocolo los pacientes se encontraron bajo monitoreo continuo de función cerebral y signos vitales, y recibieron morfina endovenosa a dosis variable según necesidad del paciente para mantener su confort.

Entre 2015 y 2019, 11 neonatos nacidos en HMIRS recibieron adicionalmente infusión autóloga de sangre extraída del cordón umbilical y la placenta, en el marco de un ensayo de factibilidad [10].

FUENTE DE DATOS

La información fue recabada desde los registros clínicos electrónicos y físicos del

servicio de neonatología y registros específicos del protocolo de hipotermia terapéutica implementado en la institución.

Se consideraron para el análisis variables maternas (por ej. edad, patologías y antecedentes obstétricos), neonatales (sexo, edad gestacional, peso al nacer, Apgar al 1º, 5º y 10º minuto, RCP avanzado, pH del cordón umbilical, etc.), caracterización de encefalopatía al ingreso a la unidad (Sarnat y Sarnat), momento de inicio y duración del tratamiento, eventos durante la internación (convulsiones, alteraciones bioquímicas, etc), estudios realizados (EEG, neuroimágenes), mortalidad durante la internación.

ANÁLISIS DE DATOS

Luego de consolidar la base de datos, se realizó un análisis descriptivo de las variables. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas; las continuas, como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según su distribución. El análisis se realizó utilizando Jamovi 2.3.38.

ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio se realizará de acuerdo a los principios éticos fundamentales y de acuerdo a lo establecido por la Declaración de Helsinki y el marco ético y regulatorio vigente.

Se trata de un estudio retrospectivo con fuentes de datos secundarias. No incluye el contacto con pacientes ni intervenciones clínicas.

La información fue tratada de manera confidencial, utilizando un código único para cada caso y excluyendo datos identificatorios personales.

Aprobación del Comité de Ética de la Institución (CEI) N° registro PRIISA BA 16058.

## RESULTADOS

En el período de implementación del protocolo de HT en el HMIRS ingresaron 89 pacientes con diagnóstico de EHI moderada o severa, 85 cumplieron con los criterios de inclusión.

El 54% (46) fueron derivados desde otras instituciones y el 46% (39) nacidos en nuestra maternidad. De los pacientes derivados: 27 pacientes nacieron en hospitales de la red de la Ciudad de Buenos Aires y 19 en la Provincia de Buenos Aires.

El 80% (68) de los pacientes presentaron EHI moderada y 17 (20%), grave. Las características y evolución se muestran en la *Tabla 1*.

Sólo 7 pacientes no cumplieron las 72 horas de protocolo debido a labilidad clínica.

Once pacientes además recibieron infusión autóloga de sangre extraída del cordón umbilical y la placenta en el marco de un ensayo de factibilidad.

El índice de mortalidad fue del 5,8% (5).

En la *Tabla 2* se muestra un análisis comparativo entre los pacientes nacidos en HMIRS y los derivados de otras instituciones.

*Tabla 1. Características y evolución de los pacientes*

| **Variable** | |
|---|---|
| Gesta, mediana [min-max]<br>Primigestas, n [%] | 2 [1-11]<br>33 [39] |
| Edad materna en años, media [DE] | 26,7 [7,2] |
| Patología materna, n [%]<br>-No<br>-Shock<br>-Preeclampsia<br>-DBT<br>-HELLP<br>-Otras | <br>61 [72]<br>1 [1]<br>5 [6]<br>6 [7]<br>6 [7]<br>6 [7] |
| Edad gestacional, media [DE] | 38,8 [1,7] |
| Evento centinela, n [%]<br>-No<br>-HTA materna | <br>42 [49]<br>3 [4] |

| | |
|---|---|
| -Bradicardia fetal<br>-Procidencia cordón<br>-Corioamnionitis<br>-DPPNI<br>-Rotura uterina | 17 [20]<br>12 [14]<br>1 [1]<br>8 [9]<br>2 [2] |
| Vía de parto, n [%]<br>Vaginal<br>Cesárea<br>Fórceps | <br>41 [48]<br>39 [46]<br>5 [6] |
| Sexo, n [%]<br>-Femenino | <br>38 [45] |
| Peso al nacer en gramos, media [DE] | 3276 [528] |
| APGAR, media [DE]<br>1º minuto<br>5º minuto<br>10º minuto | <br>2,2 [1,4]<br>4,5 [1,6]<br>6,3 [1,3] |
| pH cordón, media [DE] | 6,87 [0,17] |
| pH hora de vida, media [DE] | 7,19 [0,12] |
| Déficit de base, media [DE] | 18,2 [4,9] |
| RCP avanzado, n [%] | 66 [77] |
| Sarnat - Sarnat, n [%]<br>-Moderado<br>-Grave | <br>68 [80]<br>17 [20] |
| Horas de vida al ingreso a HT, media [DE] | 3,3 [1,9] |
| ARM, n [%] | 67 [79] |
| Complicaciones de HT, n [%]<br>-Plaquetopenia<br>-Hipertensión pulmonar | <br>15 [18]<br>7 [8] |
| Complicaciones de EHI, n [%]<br>-Fallo renal<br>-Fallo hepático | <br>6 [7]<br>2 [2] |
| Convulsiones, n [%] | 54 [63] |
| Horas de vida al primer episodio convulsivo, mediana [min-max] | 15 [0-96] |
| MFC / EEG, n [%]<br>n=64<br>-Normal<br>-Anormal | <br><br>38 [59]<br>26 [41] |

| | |
|---|---|
| Transfusión de sangre autóloga de cordón y placenta, n [%] | 11 [13] |
| Ecografía cerebral, n [%]<br>n=70<br>Normal<br>Anormal:<br>-Lesión cortical<br>-Lesión ganglios de la base<br>-Otros hallazgos | <br><br>32 [37]<br>38 [44]<br>10 [26]<br>10 [26]<br>18 [47] |
| RM SNC, n [%]<br>-No en internación<br>-Normal<br>-Anormal | <br>71 [83]<br>8 [9]<br>6 [7] |
| Egreso, n [%]<br>-Hospitalario<br>-Contrareferencia<br>-Fallecido | <br>46 [54]<br>34 [40]<br>5 [6] |

*Tabla 2. Análisis comparativo entre pacientes nacidos en HMIRS y derivados*

| Variable | HMIRS | Derivados | *p* |
|---|---|---|---|
| Peso al nacer en gramos, media [DE] | 3335 [543] | 3226 [516] | 0,34* |
| Edad gestacional en semanas, mediana [min-max] | 39 [35-41] | 39 [35-42] | 0,83** |
| Gesta, mediana [min-max] | 1 [0-6] | 2 [1-11] | 0,036** |
| Edad materna en años, media [DE] | 24,7 [6,9] | 28,3 [7,1] | 0,030* |
| Horas de vida al inicio de la HT (media [DE]) | 1,7 [1,1] | 4.7 [1,1] | <0,01* |

*T de Student. **U de Mann-Whitney.

## DISCUSIÓN

En este estudio describimos la experiencia sobre el manejo de los pacientes con EHI tratados con HT en el área de Terapia Intensiva Neonatal del HMIRS durante un período de 10 años.

En esta cohorte retrospectiva de recién nacidos con EHI moderada y grave se observó una mortalidad intrahospitalaria del 5,8%, con predominio de EHI moderada (80%). Estos resultados son comparables a los reportados en ensayos clínicos y estudios observacionales, publicados desde la implementación de la HT, donde la mortalidad oscila entre 5% y 15% según la gravedad inicial y el contexto asistencial [4,6].

La población estudiada presentó marcadores de asfixia perinatal significativa, incluyendo bajo puntaje de Apgar, acidosis metabólica severa y requerimiento de RCP avanzada.

La frecuencia de eventos centinela (51%), particularmente bradicardia fetal y procidencia de cordón, coincide con lo descrito como factores intraparto asociados a EHI, lo que refuerza la importancia del reconocimiento y manejo oportuno del compromiso fetal [9].

Las convulsiones constituyeron la complicación más frecuente (63%), en línea con series previas que reportan crisis epilépticas en más de la mitad de los pacientes con EHI moderada o grave, incluso bajo HT. El monitoreo de función cerebral permitió detectar actividad anormal en el 41% de los casos evaluados, destacando su utilidad en la identificación precoz de disfunción neurológica subclínica.

Las complicaciones asociadas a la HT, se presentaron dentro de lo esperado, confirmando el perfil de seguridad del tratamiento cuando se aplica bajo protocolos estandarizados [4,6].

El análisis comparativo evidenció un inicio significativamente más precoz de la HT en los pacientes nacidos en la institución respecto de los derivados (1,7 vs. 4,7 horas; $p<0,01$). Aunque ambos grupos iniciaron tratamiento dentro de la ventana terapéutica recomendada (<6 horas), esta diferencia pone de manifiesto el impacto de la organización perinatal y los tiempos de traslado en la implementación oportuna de terapias neuroprotectoras. En contextos donde la mayoría de los casos de encefalopatía neonatal ocurren en países de ingresos bajos y medios [7], la

consolidación de redes perinatales regionalizadas resulta fundamental para garantizar acceso equitativo a la HT.

Entre las fortalezas del estudio se destacan el período prolongado de observación y la inclusión de una cohorte representativa de un centro público receptor de derivaciones de alta complejidad. Asimismo, aporta evidencia local en un escenario con escasas publicaciones regionales sobre resultados de programas de HT.

Las principales limitaciones derivan de su diseño retrospectivo y descriptivo, que puede implicar sesgos de registro y no permite establecer asociaciones causales. Además, la ausencia de seguimiento neurológico a mediano y largo plazo impide evaluar el impacto del tratamiento en el neurodesarrollo, aspecto central en esta población.

## CONCLUSIONES

En este estudio la aplicación de HT de manera oportuna mostró resultados acorde a lo publicado, con un índice de mortalidad del 5,8%.

La mayoría de los pacientes presentaron EHI moderada, siendo la complicación más prevalente las convulsiones.

Estos hallazgos respaldan la necesidad de fortalecer la detección temprana de eventos intraparto, optimizar los circuitos de derivación neonatal y consolidar redes regionalizadas que permitan el acceso oportuno a terapias neuroprotectoras en recién nacidos con EHI.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. *Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, Blanco D, Lubian S; Grupo Cerebro Neonatal. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. Neurología (Engl Ed). 2023 Jun;38(5):364-371.*
2. *Fasce J, Novoa J M, Toso P, García-Alix A. Estado actual de la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Andes pediatr.Dic. 2021; 92(6): 831-837.*
3. *Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica [[Recommendation for therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy]. Arch Argent Pediatr. 2017 Jun 1;115(3):s38-s52.*
4. *Atención inicial, diagnóstico oportuno y tratamiento del recién nacido con Encefalopatía Neonatal. Abate HJ et al. 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Sociedad Argentina de Pediatría, 2022.*
5. *Valera M, Berazategui JP, Saa G, Olmo Herrera C, Sepúlveda, T, Buraschi MF, Gacio S, Villalba C, Beloso I, Basso G, Carlo W, Tavosnanska J . Implementación de un programa para prevenir el daño neurológico de la encefalopatía hipóxico isquémica en Buenos Aires: Hipotermia terapéutica. Archivos argentinos de pediatría, 2015; 113(5), 437-443.*
6. *Azzopardi DV, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxial on childhood outcomes. N Engl J Med. 2014;371(2):140-9.*
7. *McIntyre S, Nelson K , Mulkey S, Lechpammer M, et al. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Semin Fetal Neonatal Med. 2021;26(4):101265.*
8. *Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos. Consenso sobre el traslado de niños críticamente enfermos. Arch Argent Pediatr.2019;117(1):S1-23.*
9. *García-Alix A, Martínez Biarge M, Arnáez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008;26:242-52.*
10. *Solana C, Balanian N, Machado S, Binda V, Kuperman S, Gamba C, et al. Using autologous umbilical cord blood and placental cells for hypoxic ischemic encephalopathy: an exploratory safety and feasibility study. Arch Argent Pediatr. 2025;123(1):e202410366.*
11. *D. Blanco, A. García-Alix, E. Valverde, V. Tenorio, M. Vento, F. Cabañas, Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc), 75 (2011).*