

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos traducidos

Hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica: revisión sistemática

Autor de la traducción: Perdikidis Olivieri L
EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid. (España).

Correspondencia: Leo Perdikidis Olivieri, lperdikidis@gmail.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

Fecha de publicación en Internet: 9 de enero de 2013

Evid Pediatr.2013;9:17.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Leo Perdikidi Olivieri. Hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipoxico-isquemica: revisión sistemática. Evid Pediatr. 2013;9:17.

Traducción autorizada de: Hypothermia to Treat Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Systematic Review. The PedsCCM Evidence-Based Journal Club. The Pediatric Critical Care Medicine Website (PedsCCM.org). Documento número: 508 [en línea] [fecha de actualización: julio de 2012; fecha de consulta: 03-09-2012]. Disponible en: <http://pedscm.org/view.php?id=508>

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

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:17>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

Hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica: revisión sistemática

Autor de la traducción: Perdikidis Olivieri L
EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid. (España).

Correspondencia: Leo Perdikidis Olivieri, lperdikidis@gmail.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

PROCEDENCIA

Sitio web de The PedsCCM Evidence-Based Journal Club. The Pediatric Critical Care Medicine Website (PedsCCM). Traducción autorizada.

Autores de la revisión sistemática: Shah PS, Ohlsson A, Perlman M¹.

Autores del resumen estructurado: Autores de revisión crítica. Luis E. Lozada MD, Downing Lu MD, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, (participantes en el PedsCCM Evidence-Based Journal Club). Fecha de envío de la revisión: 05 de julio de 2012. Última actualización: julio de 2012. URL del original en inglés disponible en: <http://pedscm.org/view.php?id=508> The PedsCCM Evidence-Based Journal Club (PedsCCM) - the Pediatric Critical Care Medicine Website (PedsCCM.org fundada en 1995). Traducción autorizada. ||006631&UserID=0

ARTÍCULO TRADUCIDO

¿Son válidos los resultados de este estudio?

Preguntas principales:

1. ¿Abordó esta revisión una pregunta clínica bien precisa? Sí. La revisión sistemática (RS) abordó la efectividad (supervivencia sin minusvalía moderada a grave) y seguridad de la hipotermia en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o grave.
2. ¿Fueron apropiados los criterios utilizados para seleccionar los artículos a incluir? Sí. Los estudios incluidos fueron ensayos controlados aleatorizados o cuasi aleatorizados para la hipotermia de tipo global o exclusivamente de la cabeza para el tratamiento de la EHI secundaria a problemas del parto. Los recién nacidos seleccionados para inclusión en el estudio tenían pruebas clínicas, bioquímicas y electrofisiológicas de HIE.

Los niños incluidos en la rama experimental de los estudios seleccionados fueron tratados con hipotermia duran-

te al menos 24 horas. Los autores excluyeron los estudios retrospectivos, estudios de comparación antes-después, series de casos, informes de casos, artículos de revisión, editoriales, cartas y comentarios.

Preguntas secundarias:

1. ¿Es poco probable que se hubiesen pasado por alto estudios importantes y relevantes? Sí. Los autores llevaron a cabo una búsqueda extensa de la literatura publicada desde 1966. Las bases de datos en las que se buscó fueron: Medline desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de diciembre de 2006; EMBASE desde el 1 de enero de 1980 hasta el 31 de diciembre de 2006; CINAHL desde el 1 de enero de 1982 hasta el 31 de diciembre de 2006; y la Cochrane Library 2006, volumen 4. Los encuentros anuales de las Sociedades Académicas Pediátricas y de la Sociedad Europea para la Investigación pediátrica también desde el año 2001 hasta el año 2006. Para encontrar otros estudios los autores también buscaron en las listas bibliográficas de las publicaciones que no cumplían los criterios para su inclusión en el estudio.
2. ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos? Sí. Los autores evaluaron la calidad metodológica de los estudios incluidos usando la información procedente de los estudios originales publicados. La calidad de los estudios originales se evaluó mediante la valoración de los siguientes puntos: ocultación de la asignación, método de aleatorización y resultado de la evaluación del resultado del enmascaramiento. Se ocultó la asignación de los pacientes en seis estudios, no se indicó si se hizo en uno, y no se llevó a cabo en otro. De los ocho estudios incluidos, siete fueron aleatorizados y uno cuasi aleatorizado. La evaluación de resultados se enmascaró en tres estudios, y en cuatro estudios no pudieron saberlo los autores de esta revisión. Tan solo la mitad de los estudios incluidos en la revisión sistemática informaron del seguimiento completo de los pacientes incluidos. La intervención fue sin enmascaramiento en todos los estudios.
3. ¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios? Sí. Los datos se recogieron de los estudios originales por dos autores. Las discrepancias se resolvieron por consenso y por la intervención de un tercer autor.

4. ¿Fueron similares los resultados en los diferentes estudios? Los autores incluyeron ocho estudios en la revisión sistemática, cuatro estudios usaron hipotermia sistémica y cuatro enfriamiento selectivo de la cabeza. Los ocho estudios aportaron datos sobre seguridad, pero tan solo cuatro tenían datos sobre la eficacia. Los resultados fueron distintos entre los estudios. Esto podría deberse a que los criterios de inclusión no fueron los mismos en los distintos estudios. El grado de hipotermia (moderada o leve) y el método utilizado para inducirla (enfriamiento selectivo de la cabeza frente a hipotermia global) fueron diferentes en los estudios evaluados. En el estudio de Gunn y Gunn, el riesgo relativo (RR) indicado (de fallecimiento o minusvalía neurológica grave en los supervivientes) fue 1,11 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,32 a 0,84), que fue superior al de los otros estudios incluidos en la RS. Este estudio mostró mejores resultados en el grupo control. Este fue un estudio piloto de un único centro y de tan solo 22 pacientes. Sin embargo, esta diferencia puede ser la causa de la heterogeneidad pequeña encontrada en los resultados recogidos en los estudios.

¿Cuáles fueron los resultados?

1. ¿Cuáles son los resultados globales de la revisión?

- Resultados principales: en el grupo de recién nacidos (RN) con hipotermia inducida se produjo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte, o de minusvalía moderada a grave neurológica, comparada con el grupo control. El RR fue 0,76; IC 95%: 0,65 a 0,88; diferencia de riesgo (DR): -0,16; IC 95%: 0,24 a 0,007; número necesario a tratar (NNT), 6, IC 95%: 4 a 14; prueba de heterogeneidad, $P = 0,54$ y $I^2 = 0$. Este resultado se basó en 249 pacientes en cuatro estudios incluidos en esta revisión sistemática.

- Resultados secundarios: los autores llevaron a cabo un análisis de subgrupos basado en la gravedad de la encefalopatía: moderada o severa. Encontraron una reducción significativa en la mortalidad y minusvalía neurológica moderada o severa en los pacientes con encefalopatía moderada en el grupo de hipotermia, comparado con el grupo control. Las comparaciones en el grupo con encefalopatía grave mostraron tendencias similares pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los niños en el grupo de hipotermia tuvieron una mayor incidencia de arritmias (bradicardia) y trombocitopenia en comparación con el grupo control. Estas complicaciones no fueron estadísticamente significativas, no fue necesaria ninguna intervención debido a las mismas en los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

En la tabla siguiente (tabla 1) se presenta un resumen del resultado principal indicado por los autores.

2. ¿Cómo fueron de precisos los resultados?

- Esta revisión sistemática muestra un RR de 0,76 con un IC del 95% de 0,65 a 0,88 para fallecimiento o minusvalía del desarrollo ente los niños que reciben hipotermia terapéutica para la EHI, siendo este resultado similar al de otras revisiones sistemáticas publicadas en los años recientes. El intervalo de confianza es estrecho, lo que muestra que los resultados de los estudios incluidos en esta revisión sistemática son precisos².

¿Me serán útiles estos resultados a la hora de atender a mis pacientes?

- ¿Son aplicables los resultados a mis pacientes? Sí. Los resultados de esta revisión sistemática muestran una reducción significativa en el riesgo de fallecimiento o minusvalía del

Tabla 1. RESULTADOS PRINCIPALES

Resultado	N.º de estudios	Acontecimientos (grupo de tratamiento) N.º (%)	Acontecimientos (grupo control) N.º (%)	RR (IC 95%)	RD (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Minusvalía neurológica en los supervivientes	4	50/177 (28)	7/153 (44)	0,65 (0,48 a 0,87)	0,16 (-0,26 a 0,05)	6 (4-20)
Parálisis cerebral grave	2	29/149 (19)	40/132 (30)	0,64 (0,4 a 0,98)	-0,11 (-0,21 a 0,01)	9 (5-100)
Índice de desarrollo mental <70	3	44/162 (27)	53/135 (39)	0,69 (0,50 a 0,96)	-0,12 (-0,23 a -0,01)	8 (4-100)
Índice de desarrollo psicomotor <70	3	45/160 (28)	52/129 (40)	0,70 (0,50 a 0,96)	-0,12 (-0,23 a -0,01)	8 (4-100)
Fallecimiento	8	79/326 (24)	108/324 (33)	0,74 (0,58 a 0,94)	-0,09 (-0,15 a -0,02)	11 (7-50)
Arritmia	4	12/237 (4)	2/271 (1)	6,29 (1,43 a 27,75)	0,04 (0,01 a 0,07)	25 (14-100)

desarrollo de moderada a grave, especialmente en el grupo con encefalopatía moderada. La EHI es una patología devastadora y potencialmente letal. Antes de que se valorase el uso de la hipotermia para el tratamiento de esta patología no existía ninguna terapéutica, salvo el tratamiento de soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)³. Basándose en los resultados de esta revisión sistemática, se necesita tratar a seis neonatos con hipotermia inducida para prevenir un caso de minusvalía del desarrollo neurológico de moderada a grave (IC 95%: 4 a 14). En el momento actual, la hipotermia terapéutica se ha convertido en el estándar de tratamiento para la EHI en muchas UCIN.

- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados clínicamente importantes? Sí. El propósito principal del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la hipotermia frente a la normotermia, para tratar la EHI postintraparto. Los autores también llevaron a cabo análisis de subgrupos basados en la severidad de la encefalopatía, y también en la efectividad secundaria y seguridad de los resultados.
- ¿Son los beneficios suficientes para justificar los costes y daños? Sí. Además del tratamiento de soporte en la UCIN, no ha existido ninguna otra terapia para la EHI postintraparto. La hipotermia terapéutica tiene un coste relativamente bajo y promete una reducción significativa de la mortalidad y de la minusvalía del desarrollo de moderada a grave^{3,5}. Las complicaciones potenciales asociadas con la hipotermia son arritmia cardíaca (fundamentalmente bradicardia) y trombocitopenia, no siendo en ningún caso significativas clínicamente entre los niños incluidos en los estudios resumidos por esta revisión sistemática. La hipotermia se ha utilizado de manera terapéutica en adultos tras una parada cardíaca con resultados prometedores⁶. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado y controlado para valorar la modalidad de hipotermia como neuroprotectora en niños después de una parada cardiorrespiratoria en 37 centros clínicos en EE. UU. y Canadá (THAPCA: *Therapeutic Hypothermia After Pediatric Cardiac Arrest*)⁷.

2. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272(17):1367-71.
3. Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy in infants > or =36 weeks. *Early Hum Dev*. 2009;85(10 Suppl):S49-52. Epub 2009 Sep 17.
4. Goldberg RN, Walsh MC; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Evolution of Encephalopathy during Whole Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2012;160(4):567-72.e3.
5. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010;157(3):367-72, 372.e1-3.
6. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Rapid Infusion of Cold Hartmanns Investigators. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012;40(3):747-53.
7. THAPCA: *Therapeutic Hypothermia After Pediatric Cardiac Arrest*. www.thapca.org
8. García-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un "código hipotermia". *Evid Pediatr*. 2010;6:27.
9. Perdikiadis Olivieri L. Resultados neurológicos a los 18 meses de edad después de la aplicación de hipotermia moderada para la encefalopatía hipóxico-isquémica: síntesis y metaanálisis de datos procedentes de ensayos clínicos. *Evid Pediatr*. 2010;6:94.

Traducción autorizada de: Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. University of York. Database of Abstracts of Review of Effects web site (DARE). Documento número: 12010001085 [en línea] [fecha de actualización 2010; fecha de consulta: 2010]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12010001085>

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to Treat Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Systematic Review. *Arch Dis Child*. 2007;161:951-8.