

Evolución temporal de las crisis electrográficas en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que requieren hipotermia terapéutica: un análisis secundario de los estudios ANSeR

Andreea M Pavel, Janet M Rennie, Linda S de Vries, Sean R Mathieson, Vicki Livingstone, Mikael Finder, Adrienne Foran, Divyen K Shah, Ronit M Pressler, Lauren C Weeke, Eugene M Dempsey, Deirdre M Murray, Geraldine B Boylan, ANSeR Consortium*

Resumen

Antecedentes: A pesar de una extensa investigación sobre la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, la información detallada sobre las convulsiones electrográficas durante el enfriamiento activo y el recalentamiento de la hipotermia terapéutica es escasa. Nuestro objetivo fue describir la evolución temporal de las convulsiones y determinar si existe una correlación entre la evolución de las convulsiones y el resultado a 2 años.

Métodos Este análisis secundario incluyó a recién nacidos reclutados en ocho unidades de cuidados intensivos neonatales terciarios europeas para dos estudios multicéntricos (un ensayo controlado aleatorio [NCT02431780] y un estudio observacional [NCT02160171]). Los bebés nacieron a las 36+0 semanas de gestación con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave y se sometieron a hipotermia terapéutica con monitorización prolongada por videoelectroencefalografía (EEG) convencional durante 10 horas o más desde el inicio del recalentamiento. Las características de la carga de convulsiones se calcularon en función de las anotaciones electrográficas de las convulsiones: carga de convulsiones por hora (minutos de convulsiones dentro de una hora) y carga de convulsiones total (minutos de convulsiones dentro de toda la grabación). Clasificamos a los bebés en aquellos con convulsiones electrográficas durante el enfriamiento activo únicamente, aquellos con convulsiones electrográficas durante el enfriamiento y recalentamiento, y aquellos sin convulsiones. Los resultados del desarrollo neurológico se determinaron utilizando las Escalas de desarrollo infantil y infantil de Bayley, tercera edición (BSID-III), las Escalas de desarrollo mental de Griffiths (GMDS) o una evaluación neurológica. Un resultado anormal se definió como muerte o neurodiscapacidad a los 2 años. La neurodiscapacidad se definió como una puntuación compuesta de 85 o menos en cualquier subescala de BSID-III, una puntuación total de 87 o menos para GMDS, o un diagnóstico de parálisis cerebral (parálisis cerebral discinética, cuadriplejía espástica o deterioro motor mixto) o epilepsia.

Hallazgos: De 263 bebés reclutados entre el 1 de enero de 2011 y el 7 de febrero de 2017, incluimos a 129 bebés: 65 tuvieron convulsiones electrográficas (43 solo durante el enfriamiento activo y 22 durante y después del enfriamiento activo) y 64 no tuvieron convulsiones. En comparación con los bebés con convulsiones solo durante el enfriamiento activo, aquellos con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvieron un período de convulsiones más largo (mediana 12 h [RIC 3–28] vs 68 h [35–86], $p < 0,0001$), más convulsiones (mediana 12 [RIC 5–36] frente a 94 [24–134], $p < 0,0001$) y mayor carga total de convulsiones (mediana 69 min [RIC 22–104] frente a 167 min [54–275], $p = 0,0033$). La carga de convulsiones por hora alcanzó su punto máximo aproximadamente a las 20-24 h en ambos grupos, y los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvieron un pico secundario a las 85 h de edad. Cuando se combinaron, los peores antecedentes del EEG (anomalías importantes y antecedentes inactivos) a las 12 h y 24 h se asociaron con el grupo con convulsiones: en comparación con los bebés con un mejor fondo del EEG (anomalías normales, leves o moderadas), los bebés con un peor fondo del EEG tenían más probabilidades de tener convulsiones después del enfriamiento a las 12 h (13 [54%] de 24 frente a cuatro [14%] de 28; odds ratio 7,09 [IC 95% 1,88–26,77], $p = 0,0039$) y 24 h (14 [56%] de 25 frente a siete [18%] de 38; 5,64 [1,81–17,60], $p = 0,0029$). Hubo una relación significativa entre el grado del EEG a las 12 h (cuatro categorías) y el grupo de convulsiones ($p = 0,020$). La alta carga total de convulsiones se asoció con mayores

probabilidades de un resultado anormal a los 2 años de edad (odds ratio 1,007 [IC 95% 1,000–1,014], $p = 0,046$), con una correlación negativa media entre carga total de convulsiones y puntuación cognitiva BSID-III ($rS = -0,477$, $p = 0,014$, $n = 26$).

Interpretación: En general, la mitad de los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica tuvieron convulsiones electrográficas y un tercio de esos lactantes tuvieron convulsiones más allá del enfriamiento activo, con peores resultados. Estos resultados plantean la importancia de la monitorización EEG prolongada de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica no sólo durante el enfriamiento activo sino durante toda la fase de recalentamiento e incluso más tiempo cuando se detectan convulsiones.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

La información detallada sobre la evolución de las convulsiones en la encefalopatía hipoxico-isquémica neonatal durante la hipotermia terapéutica, centrándose en la fase de recalentamiento, es escasa. Hicimos una búsqueda bibliográfica en MEDLINE de ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales publicados en inglés hasta el 20 de diciembre de 2021, utilizando los términos de búsqueda “encefalopatía neonatal”, “hipotermia terapéutica”, “convulsiones después del enfriamiento” y “convulsiones durante el recalentamiento”. Se encontraron sólo dos estudios que investigaron la persistencia de las convulsiones más allá del enfriamiento activo y los resultados a largo plazo. Un estudio ($n = 23$) informó que el 60 % de los bebés tuvieron convulsiones durante el recalentamiento y encontró que las convulsiones recurrentes dentro de las 24 h posteriores al recalentamiento se asociaron con epilepsia al año de edad. Otro estudio ($n=120$) informó que el 23% de los bebés tuvieron convulsiones durante el recalentamiento y encontró una asociación entre las convulsiones durante el recalentamiento y la muerte y discapacidad a los 2 años de edad. Todos los estudios publicados anteriormente analizaron pequeñas cohortes de bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica o detectaron convulsiones mediante monitorización de electroencefalografía (EEG) de amplitud integrada, que se sabe que tiene limitaciones cuando se utiliza en recién nacidos. Sobre la base de la creciente evidencia de estudios publicados que mostraron una correlación entre una alta carga de convulsiones y resultados adversos en bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica, independientemente de la gravedad de fondo y la medicación anticonvulsiva, es primordial investigar más a fondo la evolución de las convulsiones en la encefalopatía hipóxico-isquémica en la esperanza de desarrollar intervenciones específicas para obtener mejores resultados.

Valor añadido de este estudio

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que presenta una descripción exhaustiva de la carga y la evolución de las convulsiones electrográficas utilizando la monitorización EEG convencional, la monitorización de referencia recomendada por las directrices internacionales, en una gran cohorte multicéntrica de recién nacidos con encefalopatía hipoxico-isquémica durante hipotermia terapéutica. Los patrones de fondo y las convulsiones fueron anotados durante todo el período de seguimiento, incluida la fase de recalentamiento, por expertos en interpretación de EEG neonatal. Destacamos los diferentes patrones de evolución de las convulsiones en esta cohorte (convulsiones durante y después del enfriamiento activo), con dos picos de carga de convulsiones durante la hipotermia terapéutica aproximadamente a las 24 h y a las 85 h de edad. En comparación con los bebés con convulsiones sólo durante el enfriamiento activo, los bebés con convulsiones durante el recalentamiento y después tenían más probabilidades de tener un peor fondo de EEG (anomalías importantes y fondo inactivo) a las 12 h y 24 h. Los bebés con convulsiones más allá del enfriamiento activo tenían probabilidades significativamente mayores de un resultado anormal que los bebés sin convulsiones. Estos bebés también tuvieron una carga total de convulsiones significativamente mayor que los bebés con convulsiones sólo durante el enfriamiento, y esto se asoció con un resultado anormal a los 2 años de edad.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Los hallazgos actuales resaltan la necesidad de una monitorización EEG continua durante el enfriamiento y el recalentamiento para respaldar el tratamiento eficaz de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, así como la necesidad de intervenciones específicas para aumentar el efecto de la hipotermia terapéutica.

Introducción

A pesar de las mejoras en la atención prenatal y la monitorización fetal, la lesión hipóxico-isquémica perinatal es la causa más común de encefalopatía neonatal.^{1,2}

La encefalopatía hipóxico-isquémica es un problema de salud pública mundial que causa muerte y resultados adversos a largo plazo, con una incidencia de aproximadamente 1,5 a 3,0 por 1000 nacidos vivos en países de altos ingresos.^{3,4}

Actualmente, la hipotermia terapéutica es el único tratamiento que ha demostrado ser beneficioso para los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada y grave en los países de ingresos altos.^{5,6} Sin embargo, a pesar de la introducción de la hipotermia terapéutica, los estudios informan que hasta un tercio de los supervivientes tienen un alto riesgo de sufrir secuelas debilitantes de por vida, como parálisis cerebral, epilepsia y otros trastornos intelectuales y conductuales.^{7,8}

La incidencia informada de convulsiones en la encefalopatía hipóxico-isquémica es del 30% al 65% en los estudios publicados desde la introducción de la hipotermia terapéutica.^{9,10} Varios estudios han descrito la evolución de las convulsiones en lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica durante la hipotermia terapéutica,^{11,12} pero muy pocos se centraron en las convulsiones después de la fase de enfriamiento activo (es decir, recalentamiento).¹³⁻¹⁶ Estudios anteriores han demostrado una correlación entre una alta carga de convulsiones y la muerte o discapacidad a largo plazo, o una combinación de estos resultados, en bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica, independientemente de la gravedad de fondo y de la medicación anticonvulsivante.¹⁷⁻²⁰ El efecto de las convulsiones después de la fase de enfriamiento activo aún no se comprende completamente, pero los estudios han sugerido una asociación entre las convulsiones en el período de recalentamiento y resultados anormales.^{13,14} Todos los anteriores Los estudios publicados analizaron un pequeño número de bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica o detectaron convulsiones mediante monitorización EEG de amplitud integrada, que se sabe que tiene limitaciones para la detección de todas las convulsiones en recién nacidos.²¹ Por lo tanto, al combinar datos de dos grandes cohortes europeas multicéntricas de bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica y monitorización EEG convencional prolongada, pretendimos describir cuidadosamente la verdadera evolución temporal de las convulsiones electrográficas y evaluar la relación entre la carga de las convulsiones y los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo.

Nuestra hipótesis fue que un número significativo de bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica tendrán un período de convulsiones prolongado, y las convulsiones persistirán más allá de la fase de enfriamiento activo, lo que tendrá implicaciones para la duración de la monitorización del EEG.

Métodos

Diseño del estudio y participantes.

Este es un análisis secundario de datos de recién nacidos reclutados como parte de dos estudios multicéntricos (un estudio observacional y un ensayo controlado aleatorio del Consorcio ANSeR) en ocho unidades de cuidados intensivos neonatales terciarios europeas. Los neonatos nacidos después de las 36+0 semanas de edad gestacional

que requirieron monitorización electroencefalográfica por razones clínicas fueron elegibles para su inclusión en los estudios principales. Los principales resultados de los dos estudios ya se han publicado,^{22,23} y los protocolos del estudio están disponibles en ClinicalTrials.gov (NCT02160171 y NCT02431780).

En concreto, para este análisis seleccionamos y analizamos a todos los lactantes con diagnóstico de encefalopatía moderada o grave por isquemia hipóxica y sometidos a hipotermia terapéutica. El diagnóstico y la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica fueron establecidos por los equipos clínicos implicados en la atención de los recién nacidos en cada centro participante, en función de los signos de asfixia perinatal con signos clínicos de encefalopatía moderada o grave (la puntuación Sarnat más alta dentro de las 24 h siguientes). vida) y se corroboró retrospectivamente con cambios concomitantes en el patrón de fondo temprano del EEG. Se excluyeron de este análisis los lactantes con un diagnóstico combinado (es decir, sepsis, meningitis o accidente cerebrovascular), los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica leve y los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica como resultado de eventos posnatales. El momento de finalización de la monitorización EEG lo decidió el equipo clínico del centro participante. Por lo tanto, para evaluar la evolución de las convulsiones en lactantes sometidos a hipotermia terapéutica (incluida una fase de recalentamiento de aproximadamente 6 a 8 h y un período mínimo de normotermia), también se consideraron lactantes a los que se les suspendió la monitorización EEG en cualquier momento antes de las 10 h desde el inicio del recalentamiento. excluidos de este análisis.

Ambos estudios contaron con aprobación ética en cada centro participante por comités de ética autorizados. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores de todos los participantes.

Procedimientos

Los registros de EEG se realizaron utilizando una de las siguientes máquinas de EEG: Nihon Kohden EEG (Neurofax EEG-1200; Tokio, Japón), NicoletOne ICU Monitor (Natus, Orlando, FL, EE. UU.) o XLTek EEG (Natus). Según lo recomendado por las guías internacionales en monitorización EEG neonatal,²⁴ utilizamos el sistema neonatal modificado con electrodos EEG 10:20, colocando electrodos desechables en las posiciones F3, F4, C3, C4, Cz, T3, T4, O1/P3, O2/P4, junto con electrocardiografía (ECG) y monitorización respiratoria. Ocho canales de EEG bipolares sin procesar, así como dos señales de aEEG (F3-C3 y F4-C4) y monitoreo de video continuo, se mostraron continuamente y estuvieron disponibles para su interpretación por parte de los equipos clínicos según los protocolos locales.

Todos los registros de EEG de todos los bebés en se incluyeron este análisis se incluyeron. Las convulsiones electrográficas, definidas como formas de onda estereotipadas repentinas, repetitivas y en evolución que involucran al menos un canal de EEG durante al menos 10 segundos²⁵, fueron anotadas dos veces por varios neurofisiólogos neonatales certificados sin conocer los antecedentes clínicos, pero para este análisis utilizamos una única anotación de convulsiones de consenso. Tanto las convulsiones electroclínicas como las convulsiones únicamente electrográficas se analizaron de la misma manera. Con base en las anotaciones de las convulsiones, calculamos varias medidas resumidas de las convulsiones: período de convulsiones

(tiempo entre la primera y la última convulsión electrográfica en horas), carga total de convulsiones (duración de todas las convulsiones durante la monitorización EEG en minutos), número total de convulsiones (todas las convulsiones durante la monitorización EEG), carga máxima de convulsiones (la carga máxima de convulsiones en una hora [min/h]), estado epiléptico (carga de convulsiones de un mínimo de 30 minutos en una hora determinada) y duración mediana de las convulsiones (la duración mediana de las pruebas electrográficas individuales). Las características de las convulsiones se derivan de la carga de las convulsiones y se utilizan como parámetros descriptivos. Basados en el hecho de que el análisis de resultados era un objetivo secundario, se optó por utilizar el parámetro de convulsiones más relevante, que es la carga total de convulsiones.

Se utilizó un período de EEG de 1 h a las 12 y 24 h de edad para evaluar la actividad de fondo del EEG como normal, levemente anormal, moderadamente anormal, anomalías importantes o fondo inactivo, como lo describió previamente nuestro grupo.²⁶ El análisis de fondo se realizó mediante un único neurofisiólogo (SRM), experto en monitorización EEG neonatal y enmascarado ante la gravedad de la encefalopatía. Se eligieron estos momentos tempranos porque se sabe que el inicio de las convulsiones en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica ocurre dentro de las 24 h posteriores al nacimiento y porque el tratamiento de las convulsiones afectará aún más el patrón de fondo del EEG.¹²

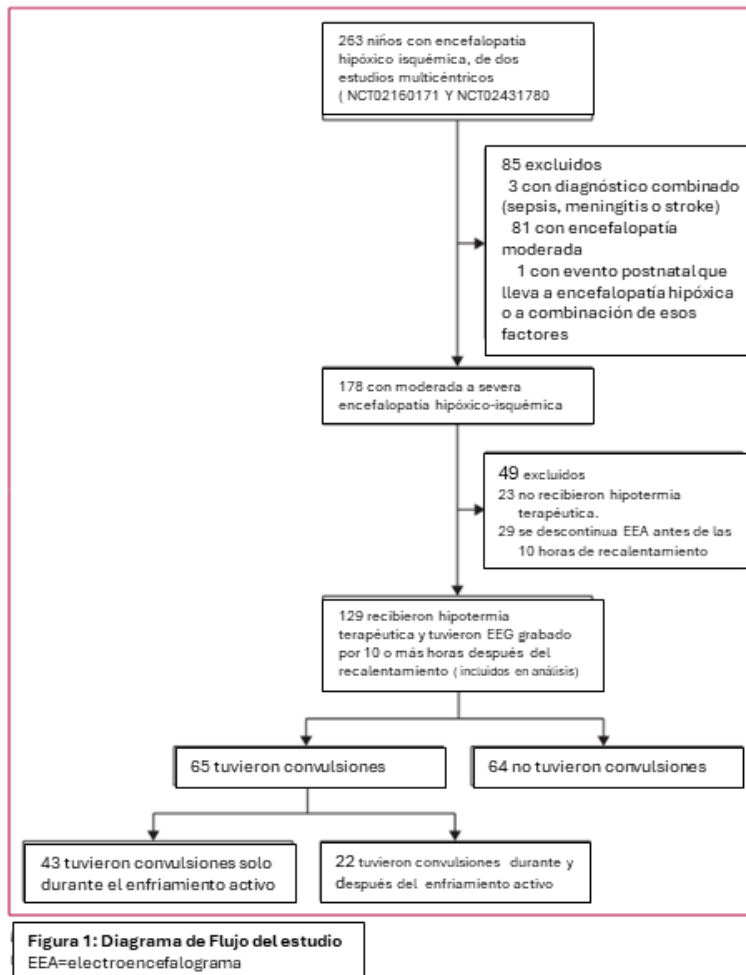
Para este estudio, los bebés se dividieron en tres grupos: bebés con convulsiones exclusivamente hasta el final del período de enfriamiento activo (sin convulsiones más allá del inicio del recalentamiento); lactantes con convulsiones más allá del final del período de enfriamiento activo (durante o después del período de recalentamiento, con o sin convulsiones antes del final del enfriamiento activo); y bebés sin convulsiones durante todo el período de monitorización EEG.

Medición de Resultados

A los efectos de este análisis, el resultado se clasificó como normal o anormal, definiéndose el resultado anormal como un resultado combinado de muerte o discapacidad a los 2 años de edad. Los resultados del desarrollo neurológico se determinaron utilizando las Escalas de desarrollo infantil y infantil de Bayley, tercera edición (BSID-III), las Escalas de desarrollo mental de Griffiths (GMDS) o una evaluación neurológica. BSID-III tiene tres subescalas cognitiva, de lenguaje y motora, y el deterioro del desarrollo neurológico (resultado anormal) se definió como una puntuación compuesta de 85 o menos en cualquiera de las tres subescalas. Para GMDS, un resultado anormal se definió como una puntuación total de 87 o menos. La evaluación neurológica fue realizada por un neurólogo pediátrico que evaluó el tono muscular, la potencia y los reflejos tendinosos profundos. El resultado también se consideró anormal si el bebé tenía un diagnóstico formal de parálisis cerebral, incluida parálisis cerebral discinética, cuadriplejía espástica, deterioro motor mixto o epilepsia, o en caso de muerte. Se realizó un análisis separado para los bebés con puntuaciones BSID-III.

Análisis Estadístico

Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05. Las variables continuas se resumen utilizando la mediana (RIQ) y las variables categóricas se resumen utilizando la frecuencia (porcentaje).



Investigamos las diferencias entre grupos utilizando la prueba U de Mann Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas y la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher (en el caso de recuentos esperados pequeños) para variables categóricas. Debido a la naturaleza exploratoria de este estudio y a que reducir la probabilidad de error tipo I aumentaría la probabilidad de error tipo II, no realizamos ajustes para comparaciones múltiples en el análisis.²⁷ El tamaño del efecto (r) para la U de Mann-Whitney La prueba se calculó usando la fórmula:

$$r = z/\sqrt{n}$$

donde z es la prueba estadística estandarizada y n es el número de recién nacidos incluidos en el análisis. Un tamaño del efecto de 0,1 se consideró pequeño, 0,3 se consideró moderado y 0,5 se consideró grande.²⁸ Para los bebés con convulsiones,

utilizamos regresión logística binaria para evaluar la relación entre la actividad de fondo del EEG y a las 12 h y grupo de convulsiones (lactantes con convulsiones hasta el final de la fase de enfriamiento = 0 y lactantes con convulsiones después de la fase de enfriamiento = 1). El grupo de convulsiones fue la variable dependiente y el fondo del EEG fue la variable independiente en el modelo. Se presentan los odds ratios (OR) y sus correspondientes IC del 95%. Para determinar los tamaños del efecto, las OR se convirtieron a la *d* de Cohen utilizando la fórmula: ²⁹

$$d = (\ln(\text{OR}) \times \sqrt{3}) / \pi$$

Un tamaño del efecto *d* de Cohen de 0,2 se consideró pequeño, 0,5 se consideró moderado y 0,8 se consideró grande.²⁸ Todos los datos utilizados en el modelo de regresión logística se utilizaron para calcular el área bajo una curva característica operativa del receptor (AUC). El AUC mide el rendimiento predictivo de las variables independientes en el modelo y puede oscilar entre 0,5 (discriminación no mejor que el azar) y 1 (discriminación perfecta). También utilizamos la regresión logística para evaluar las relaciones entre el resultado del desarrollo neurológico, el estado de las convulsiones y la carga total de las convulsiones. Evaluamos las relaciones entre la carga total de convulsiones y las puntuaciones de la subescala BSID-III utilizando el coeficiente de correlación de Spearman (*r*_S). Los gráficos de carga de convulsiones se generaron como el valor medio de cada gráfico de carga de convulsiones para cada bebé, y luego la media se convolucionó con una ventana de Hamming normalizada de 10 h para generar gráficos suaves.

El análisis estadístico se realizó utilizando IBM SPSS Statistics (versión 28.0) y Stata (versión 17.0) para la regresión logística y el análisis de AUC.

Papel de la fuente de financiación

Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de los datos, la interpretación de los datos o la redacción del informe.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2011 y el 7 de febrero de 2017, se reclutó a 263 bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica para ambos estudios. De estos bebés, 178 (68%) tenían encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave. Después de excluir a 23 bebés que no recibieron hipotermia terapéutica y 26 bebés con registros EEG durante menos de 10 horas durante el recalentamiento, se incluyeron en este análisis 129 bebés: 65 bebés con convulsiones electrográficas (43 con convulsiones durante el enfriamiento activo únicamente y 22 con convulsiones después enfriamiento activo, con o sin convulsiones durante el enfriamiento activo) y 64 sin convulsiones (figura 1).

No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio en términos de edad gestacional y peso al nacer, lugar y modo de nacimiento, necesidad de ventilación dentro de los 10 minutos posteriores al nacimiento, pH del cordón umbilical y edad de inicio y duración de las fases de hipotermia terapéutica (tabla 1). En general, 109 (84%) de 129 recién nacidos incluidos en el análisis habían sido enfriados activamente durante 70 a 74 h (diez fueron enfriados un poco más y diez menos); sin embargo, no hubo diferencias estadísticas en la duración del enfriamiento entre los grupos de estudio.

	Niños con convulsiones solo durante enfriamiento activo (n=43)	Niños con convulsiones durante y después enfriamiento activo(n=22)	Niños sin convulsiones (n=64)	P valor*
Lugar de nacimiento				0.16
Nacido y recluido en hospital	25 (58%)	8 (36%)	27 (42%)	
Nacido fuera del hospital	18 (42%)	14 (64%)	37 (58%)	
Edad gestacional semanas	40.4 (39.6-41.3)	39.7 (39.0-40.6)	40.3 (39.5-41.0)	0.16
Modo de nacimiento				0.38
Emergencia (vaginal y emergencia por cesárea)	25 (58%)	15 (68%)	44/62 (71%)	
No emergencia (vaginal o cesárea electiva)	18 (42%)	7 (32%)	18/62 (29%)	
Peso nacer, g	3580 (3110-3999)	3385 (3021-3694)	3523 (3082-4011)	0.35
Sexo				0.034
Masculino	21 (49%)	16 (73%)	46 (72%)	
Femenino	22 (51%)	6 (27%)	18 (28%)	
Por pares valor p	0.016†			
Apgar 1 minuto	1 (0-2)	1 (0-1)	2 (1-3)	0.0006
Por pares valor p			0.0077, 0.0006¶	
Apgar 5 min	3 (2-5)	3 (0-4)	4 (2-6)	0.047
Por pares valor p		0.044†		
Apgar score 10 min	5 (3-6)	4 (1-6)	5 (4-8)	0.055
Asistencia ventilatoria dentro 10 min vida	34/42 (81%)	20 (91%)	50 (78%)	0.42
pH cordón	7.03 (6.81-7.22)	7.00 (6.80-7.16)	7.04 (6.88-7.21)	0.66
Age at start of cooling, h	2 (1-4)	2 (1-6)	3 (1-6)	0.23
Duración de enfriamiento h	72 (72-72)	72 (72-72)	72 (72-73)	0.32
Edad al iniciar enfriamiento h	75 (73-76)	73 (73-78)	75 (73-78)	0.20
Edad a iniciar monitor EEG h	4 (3-11)	7 (4-12)	9 (5-17)	0.0007
Por pares p valor	0.0002†			
Duración monitoreo EEG h	94 (86-103)	105 (90-137)	90 (75-100)	0.0044
Por pares valor p	0.045†	0.0031†		
Duración monitoreo EEG desde antes al final de enfriamiento h	24 (17-35)	45 (28-66)	27 (19-33)	0.0003
Por pares p valor	0.0001¶	0.0005†		
Severidad encefalopatía hipox-isquémica				<0.0001
Moderada	29 (67%)	7 (32%)	55 (86%)	
Severa	14 (33%)	15 (68%)	9 (14%)	
Por pares valor p	0.022†, 0.0063¶	<0.0001†		
Actividad de fondo a 12 h				0.0053
Normal	0/35 (0%)	0/17 (0%)	1/38 (3%)	
Anormalidad leve	8/35 (23%)	2/17 (12%)	14/38 (37%)	
Anormalidad moderada	16/35 (46%)	2/17 (12%)	16/38 (42%)	
Anormalidad mayor	4/35 (11%)	5/17 (29%)	4/38 (11%)	
Fondo inactivo	7/35 (20%)	8/17 (47%)	3/38 (8%)	
Por pares valor p	0.020¶	0.0007†		

(Table 1 continues on next page)

	Niños con convulsiones solo durante enfriamiento activo (n=43)	Niños con convulsiones durante y después enfriamiento activo(n=22)	Niños sin convulsiones (n=64)	P valor*
(Continuación...)				
EEG actividad de fondo a 24 h				<0.0001
Normal	1/42 (2%)	1/21 (5%)	0	
Anormalidad leve	15/42 (36%)	3/21 (14%)	24/50 (48%)	
Anormalidad moderada	15/42 (36%)	3/21 (14%)	22/50 (44%)	
Anormalidad mayor	5/42 (12%)	6/21 (29%)	1/50 (2%)	
Fondo inactivo	6/42 (14%)	8/21 (38%)	3/50 (6%)	
Por pares valor p	0.022¶	<0.0001†		

Datos son mediana (RIQ), n (%) EEG=electroencefalograma. Valor p menor de 0.05 considerado significativo por comparación entre los tres grupos, la prueba de Kruskal-Wallis fue utilizada para datos continuos y la χ^2 o prueba exacta de Fisher para datos categóricos. † Contra los que no tuvieron convulsiones. ‡ Los datos de dos niños se perdieron con convulsiones durante el enfriamiento activo y solo en uno sin convulsiones. § Contra aquellos que no tuvieron convulsiones durante solo el enfriamiento activo. ¶ Contra aquellos que tuvieron convulsiones durante y después del enfriamiento activo. || Se perdieron datos de seis niños con convulsiones durante el enfriamiento activo y uno con convulsiones durante y después del enfriamiento activo y cuatro sin convulsiones. ** Datos se perdieron de 8 niños con convulsiones durante solo el enfriamiento activo, cuatro con convulsiones durante y después del enfriamiento activo y siete sin convulsiones.

Tabla 1: Características, demográficas, clínicas y patrones de EEG de fondo

Hubo significativamente menos bebés varones entre aquellos que sufrieron convulsiones solo durante el enfriamiento activo que entre aquellos sin convulsiones, y

las puntuaciones de Apgar al minuto fueron significativamente más altas para los bebés sin convulsiones que para aquellos con convulsiones. En general, la monitorización EEG se inició a la edad media de 7 horas (RIC 4-13) y continuó durante una duración media de 93 horas (85-104). La monitorización EEG comenzó significativamente más tarde en los lactantes sin convulsiones que en aquellos con convulsiones durante el enfriamiento activo únicamente. Hubo una diferencia significativa entre los grupos en la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica clínica (la mayoría de los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvieron encefalopatía hipóxico-isquémica moderada, y la mayoría de los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvieron encefalopatía hipóxico-isquémica severa)

Hubo diferencias significativas en el fondo del EEG a las 12 h ($p = 0,0053$) y a las 24 h ($p < 0,0001$) entre los tres grupos de estudio (tabla 1). Se observaron anomalías EEG leves y moderadas en la mayoría de los lactantes con convulsiones sólo durante el enfriamiento activo (24 [69%] de 35 a las 12 h y 30 [71%] de 42 a las 24 h) y en aquellos sin convulsiones (30 [79%] de 38 a las 12 h y 46 [92%] de 50 a las 24 h), mientras que se observaron anomalías importantes en el EEG o un fondo inactivo en la mayoría de los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo (13 [76%] de 17 a las 12 h y 14 [67%] de 21 a las 24 h). Al comparar el fondo del EEG entre los bebés con convulsiones y aquellos sin convulsiones, hubo diferencias significativas tanto a las 12 h ($p = 0,031$) como a las 24 h ($p = 0,0008$).

La comparación de los lactantes incluidos en este análisis ($n=129$) y los lactantes excluidos para la monitorización EEG de menos de 10 h durante la fase de recalentamiento ($n=26$) mostró diferencias significativas en el pH del cordón umbilical (menor en el grupo de lactantes excluidos) y la duración del monitoreo EEGI (monitoreo más breve en el grupo de lactantes excluidos; apéndice, págs. 4 a 6). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica, la aparición de convulsiones, la disponibilidad de resultados y la presencia de un resultado anormal (apéndice, páginas 4 a 6).

Como se esperaba, según la definición del grupo de estudio, los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvieron un período de convulsiones más prolongado, más convulsiones y una carga total de convulsiones más alta que aquellos con convulsiones durante el enfriamiento activo únicamente (tabla 2). Los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo eran significativamente mayores cuando ocurrió su primera convulsión ($p=0,0021$) y cuando ocurrió la carga máxima de convulsiones ($p<0,0001$) que aquellos con convulsiones solo durante el enfriamiento activo. Se realizó el mismo análisis después de excluir a 24 bebés con inicio tardío del EEG (después de 16 horas de vida) y no se observaron cambios significativos.

Cuando se combinaron, los peores antecedentes del EEG (anomalías importantes y antecedentes inactivos) a las 12 h y 24 h se asociaron con el grupo de convulsiones: en comparación con los bebés con un mejor fondo del EEG (anomalías normales, leves o moderadas), los bebés con un peor fondo del EEG se asociaron con el grupo de convulsiones. más probabilidades de tener convulsiones después del enfriamiento a las 12 h (13 [54%] de 24 frente a cuatro [14%] de 28; OR 7,09 [IC 95% 1,88–26,77], $p=0,0039$) y 24 h (14 [56%] de 25 frente a siete [18%] de 38; 5,64 [1,81–17,60], $p = 0,0029$).

Hubo una relación significativa entre el grado del EEG a las 12 h (cuatro categorías) y el grupo de convulsiones ($p = 0,020$): los bebés con anomalías importantes o antecedentes inactivos tenían probabilidades significativamente mayores de tener convulsiones después del enfriamiento que aquellos con una anomalía moderada. Los tamaños del efecto fueron grandes (d de Cohen = 1,27 para anomalías importantes y $d = 1,22$ para antecedentes inactivos). Las convulsiones durante y después del enfriamiento activo fueron más prevalentes entre los bebés con anomalías EEG importantes a las 12 h que entre aquellos con anomalías EEG moderadas a las 12 h (OR 10,00 [IC 95% 1,39–71,86], $p=0,022$). De manera similar, las convulsiones durante y después del enfriamiento activo fueron más prevalentes entre los bebés con EEG inactivo a las 12 h que entre aquellos con anomalías moderadas del EEG a las 12 h (9,14 [1,53–54,54], $p = 0,015$). La capacidad del grado de EEG a las 12 h de edad para predecir el grupo de estudio (convulsiones durante el enfriamiento activo únicamente frente a convulsiones durante y después del enfriamiento activo) fue alta (AUC = 0,741 [IC del 95%: 0,603–0,880]).

De los 22 bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo, 18 tuvieron convulsiones que comenzaron durante el enfriamiento activo; en tres lactantes, las convulsiones comenzaron sólo después del final de la fase de enfriamiento activo (durante el período de recalentamiento); y, para un bebé (para quien la hipotermia terapéutica y la monitorización EEG se iniciaron tarde), las convulsiones se registraron antes del inicio de la hipotermia terapéutica (a las 8 h; figura 2; apéndice, págs. 6-7). 16 bebés continuaron teniendo convulsiones una vez finalizado el proceso de recalentamiento. En el apéndice se presentan los detalles clínicos y la evolución individual de las convulsiones por hora en bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo (págs. 6 y 7).

En los bebés con convulsiones solo durante el enfriamiento activo, la carga de convulsiones por hora alcanzó su punto máximo aproximadamente a las 20 h y disminuyó gradualmente antes del final del período de enfriamiento (figura 3). La carga de convulsiones por hora en bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvo dos picos: uno aproximadamente a las 24 h y otro pico más pequeño aproximadamente a las 85 h de edad (figura 3).

Los datos de resultados estuvieron disponibles para 27 (63%) de 43 bebés con convulsiones solo durante el enfriamiento activo, 16 (73%) de 22 bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo y 46 (72%) de 64 bebés sin convulsiones. Nueve bebés murieron (uno con convulsiones sólo durante el enfriamiento activo, siete con convulsiones durante y después del enfriamiento activo y uno sin convulsiones). En los supervivientes, el resultado se definió basándose en la BSID-III en 62 (78%) de 80 bebés, o en base a una evaluación neurológica detallada realizada por un neurólogo pediátrico o un diagnóstico de parálisis cerebral, deterioro motor mixto o epilepsia en 17 (21 %) de 80 bebés (apéndice p. 8). La mediana de edad en el momento de la evaluación fue de 24 meses (RIQ 21-26). No hubo diferencias significativas en las características demográficas entre los lactantes con resultados disponibles y aquellos sin resultados disponibles (datos no mostrados).

De los 89 bebés con datos de resultados, 32 (36%) tuvieron un resultado anormal de muerte o discapacidad. Se produjo un resultado anormal en diez (63%) de 16 bebés con

convulsiones durante y después del enfriamiento activo, nueve (33%) de 27 bebés con convulsiones solo durante el enfriamiento activo y 13 (28%) de 46 bebés sin convulsiones. Hubo una asociación significativa entre los grupos de estudio y el resultado ($p=0,046$; comparación por pares de bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo versus aquellos sin convulsiones, $p=0,0090$). También hubo una asociación significativa entre los grupos de estudio y la muerte ($p<0,0001$), aunque el tamaño de la muestra fue pequeño.

	Niños con convulsiones solo durante enfriamiento activo (n=43)	Niños con convulsiones durante y después enfriamiento activo (n=22)	P valor*
Característica convulsiones			
Periodo d convulsiones, h	12 (3-28)	68 (35-86)	<0.0001
Carga total de convulsiones min	69 (22-104)	167 (54-275)	0.0033
Carga de convulsiones, antes y final de enfriamiento, min	69 (22-104)	103 (15-196)	0.25
Carga de convulsiones más allá de fase de enfriamiento min	--	44 (17-72)	--
Número total de convulsiones	12 (5-36)	94 (24-134)	<0.0001
Número de convulsiones antes y al final de fase de enfriamiento	12 (5-36)	27 (9-81)	0.070
Número de convulsiones más allá de la fase de enfriamiento	--	23 (8-52)	--
Máxima carga de convulsiones min	22 (12-32)	23 (14-33)	0.59
Horas después de nacer, carga máxima de convulsiones alcanzada	19 (13-28)	45 (26-80)	<0.0001
Estatus epiléptico	13 (30%)	8 (36%)	0.62
Edad a la primera convulsión h	14 (9-18)	20 (15-50)	0.0021
Mediana duración convulsión	127 (78-455)	77 (63-119)	0.014
Algún medicamento anticonvulsivo	38 (88%)	20 (91%)	1
Número de dosis medicamento anticonvulsivo antes de iniciar EEG	0 (0-1)	0 (0-1)	0.15
Número de dosis medicamento anticonvulsivo después de iniciar EEG	1 (1-3)	3 (2-4)	0.033
Actividad de fondo EEG a 12 h	--	--	0.020
Normal	0	0	--
Anormalidad leve	8/35 (23%)	2/17 (12%)	--
Anormalidad moderada	16/35 (46%)	2/17 (12%)	--
Anormalidad mayor	4/35 (11%)	5/17 (29%)	--
Fondo inactivo	7/35 (20%)	8/17 (47%)	--
Actividad de fondo EEG a 24 h	--	--	0.022
Fondo normal	1/42 (2%)	1/21 (5%)	--
Anormalidad leve	15/42 (36%)	3/21 (14%)	--
Anormalidad moderada	15/42 (36%)	3/21 (14%)	--
Anormalidad mayor	5/42 (12%)	6/21 (29%)	--
Fondo inactivo	6/42 (14%)	8/21 (38%)	--

Datos son mediana (RIQ), n(%) a menos que se indique lo contrario. EEG=electroencefalograma. Se uso prueba de U de Mann Whitney para datos continuos y la χ^2 o prueba exacta de Fisher para categóricos.

Tabla 2: Características de las convulsiones y la actividad de fondo del EEG

En general, 19 (44%) de 43 bebés que tuvieron convulsiones y 13 (28%) de 46 bebés que no tuvieron convulsiones tuvieron un resultado anormal, pero el tamaño del efecto fue pequeño (Cohen's $d=0.39$) y la diferencia no fue significativa (OR 2,01 [IC 95% 0,83–4,84], $p=0,12$). Sin embargo, la carga total de convulsiones fue significativamente mayor en los bebés con un resultado anormal (mediana 28,1 min [RIQ 0–183,4, n = 32] que en los lactantes con un resultado normal (0 min [0–50.9], n=57, $p=0.022$; tamaño del efecto pequeño: $r=0.24$). Para cada minuto de aumento en la carga total de convulsiones, las

probabilidades de un resultado anormal aumentaron en un 0,7% (OR 1,007 [IC 95% 1,002–1,013], $p=0,0074$).

Al restringir el análisis a los lactantes con convulsiones, la carga total de convulsiones siguió siendo significativamente mayor para los 19 lactantes con un resultado anormal (mediana 117,4 min [RIC 43,0–307,4]) que los 24 con un resultado normal (61,3 min). (19,6–99,9), $p=0,024$; tamaño del efecto moderado: $r=0,34$).

La relación entre la carga total de convulsiones y el resultado siguió siendo significativa después de ajustar por la duración del registro del EEG: OR 1,007 (IC del 95%: 1,000–1,014), $p = 0,046$.

Se realizó un análisis de subgrupos para bebés con convulsiones y puntuaciones BSID-III disponibles (apéndice p. 9). Hubo una correlación negativa media significativa entre la carga total de convulsiones y la puntuación cognitiva BSID-III ($rS = -0,477$, $p = 0,014$, $n = 26$), indicando que una mayor carga de convulsiones fue asociada con una peor cognición, y las correlaciones entre la carga total de convulsiones y puntuación de lenguaje BSID-III ($rS=0,027$, $p=0,90$, $n=22$) y carga total de convulsiones y puntuación motora BSID-III ($rS=-0,389$, $p=0,066$, $n=23$) no fueron significativas.

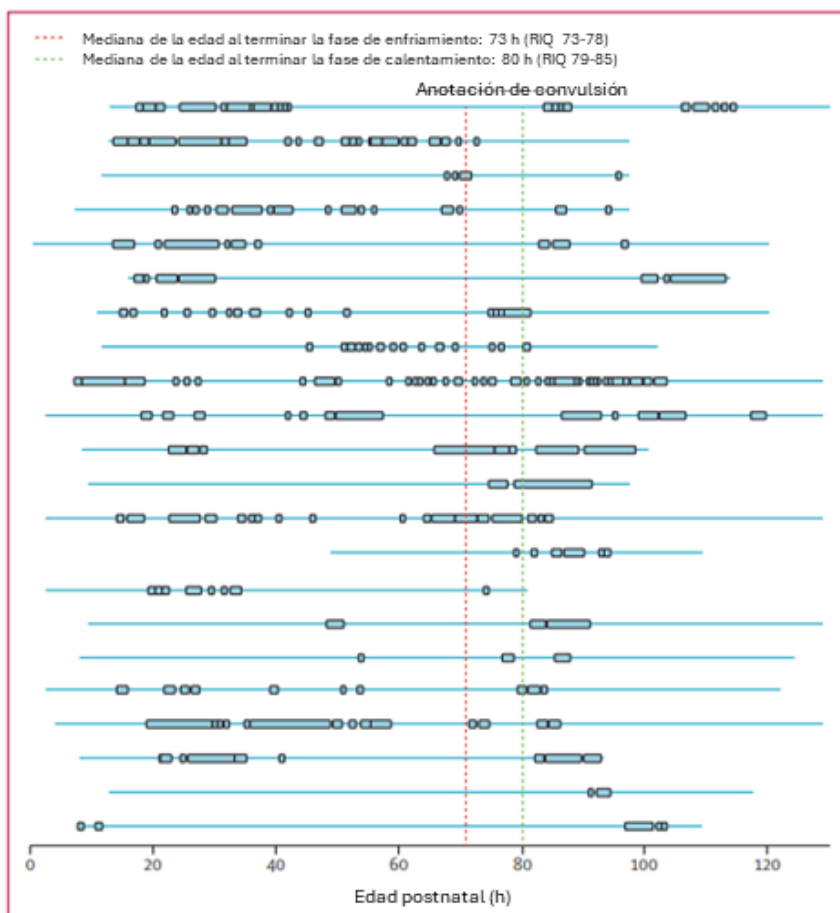


Figura 2: Evolución temporal individual de convulsiones en niños con eventos convulsivos en el EEG más allá del final de la fase de enfriamiento (n=22)

Cada fila corresponde a un niño en el mismo orden de los niños del apéndice (pp 5-6). La línea continua azul claro, representa la grabación completa del EEG. La línea discontinua azul claro representa las convulsiones. EEG=electroencefalograma

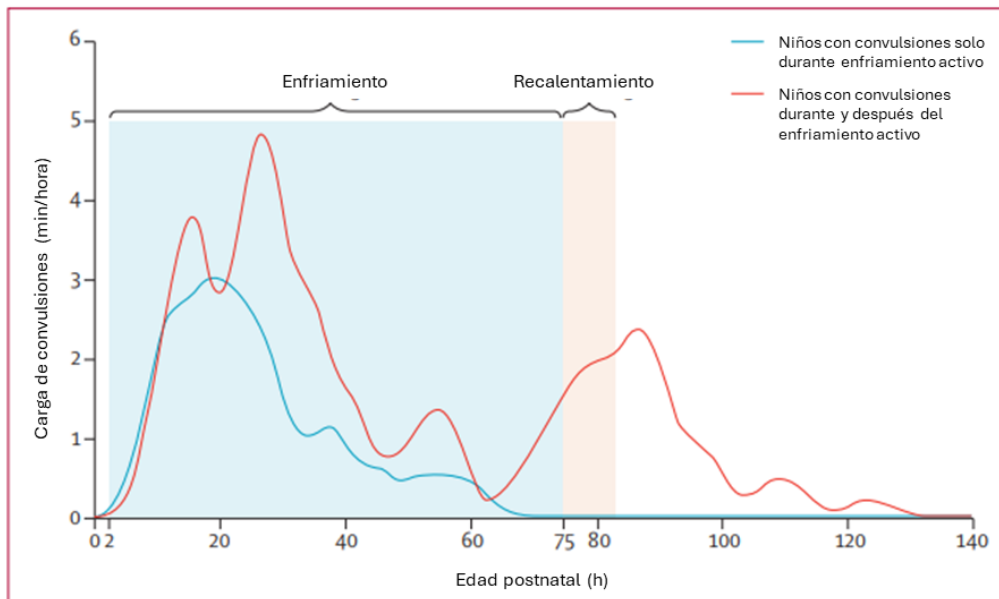


Figura 3: Carga de convulsiones sobre los primeros 6 días por grupo de estudio

Discusión

Este es uno de los pocos estudios que informa una descripción completa de la evolución de las convulsiones electrográficas utilizando EEG multicanal continuo en una gran cohorte multicéntrica de recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica durante el enfriamiento, el recalentamiento y más allá. Nuestros resultados muestran que las convulsiones evolucionan de diferentes maneras en los bebés sometidos a hipotermia terapéutica. Los bebés con convulsiones solo durante el enfriamiento activo ($n = 43$) tuvieron un único pico de carga de convulsiones aproximadamente a las 20 h de edad. Los bebés con convulsiones que persistieron más allá de la fase de enfriamiento activo ($n = 22$) tuvieron un segundo pico de carga de convulsiones aproximadamente a las 85 h de edad, y 16 de 22 bebés continuaron teniendo convulsiones más allá del final de la fase de recalentamiento, cuando regresaron a una fase normotérmica estado. La evolución temporal de la carga de convulsiones es un hallazgo importante porque muestra momentos específicos de alta carga de convulsiones durante la hipotermia terapéutica y más allá. Esta información podría permitir a los médicos anticipar el curso potencial de la evolución de la carga de convulsiones en bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica, individualizando así la monitorización y revisión del EEG. Más de la mitad de los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvieron un resultado anormal, siendo la muerte el resultado predominante. La carga total de convulsiones fue significativamente mayor en los recién nacidos con un resultado anormal. Una alta carga total de convulsiones también se asoció con puntuaciones cognitivas más bajas en BSID-III, pero no con puntuaciones de lenguaje y motricidad, a la edad de 2 años.

Sin embargo, el tamaño de la muestra probablemente fue demasiado pequeño para evaluar con precisión esta asociación. La gravedad del fondo del EEG a las 12 h y 24 h se asoció con el grupo de convulsiones. En comparación con los bebés con convulsiones solo durante el enfriamiento activo, los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tenían más probabilidades de tener un peor fondo de

EEG temprano (anomalías importantes y fondo inactivo). De acuerdo con nuestros hallazgos, un estudio reciente demostró que la persistencia de antecedentes de EEG gravemente anormales o la aparición tardía de convulsiones en la encefalopatía hipóxico-isquémica se asociaron con resultados adversos.³⁰

Esto sugiere la necesidad de revisiones frecuentes de la monitorización EEG en las primeras 24 h y la necesidad de una monitorización EEG prolongada más allá del final de la fase de recalentamiento para bebés con antecedentes de EEG gravemente anormales.

Otros estudios también han informado muerte y discapacidad a largo plazo en una proporción significativa de bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica, a pesar de la introducción de la hipotermia terapéutica, lo que subraya la necesidad de otras intervenciones.³¹ Anteriormente se ha relacionado una alta carga de convulsiones con resultados adversos a pesar de la gravedad de la encefalopatía y la medicación anticonvulsivante, lo que destaca la necesidad de una rápida detección y tratamiento de las convulsiones en el tratamiento de recién nacidos con encefalopatía hipoxisquémica.¹⁷⁻²⁰ La persistencia de las convulsiones durante el recalentamiento y después no se comprende completamente y no se ha estudiado suficientemente.³²⁻³⁴ El estudio actual ha mostrado diferentes patrones de evolución de las convulsiones en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que se correlacionan con la gravedad del fondo del EEG.

Dos estudios publicados recientemente utilizaron aEEG para examinar la asociación entre las convulsiones durante el recalentamiento fase de hipotermia terapéutica y resultados a largo plazo.^{13,14} Chen y colegas informaron que el 60% de los bebés tuvieron convulsiones en el EEG durante el recalentamiento y que las convulsiones recurrentes dentro de las 24 h posteriores al recalentamiento se asociaron con epilepsia al año de edad.¹³ Otro estudio por Chalak y colegas informaron que el 23% de los bebés tuvieron convulsiones durante el recalentamiento y encontraron una asociación entre las convulsiones durante el recalentamiento y la muerte y la discapacidad a los 2 años de edad.¹⁴ En nuestra cohorte, el 34% de los bebés con convulsiones tuvieron convulsiones electrográficas después del final del enfriamiento activo. Un resultado compuesto de muerte y neurodiscapacidad a los 2 años estuvo disponible en el 69% de los lactantes de nuestra cohorte, con un 63% de mortalidad y morbilidad en el grupo con convulsiones más allá del enfriamiento activo. De acuerdo con los estudios mencionados anteriormente, encontramos que una mayor proporción de lactantes con convulsiones durante y después del enfriamiento activo en la encefalopatía hipóxico-isquémica tuvieron un resultado anormal en comparación con los bebés con convulsiones durante el enfriamiento activo únicamente o en comparación con lactantes sin convulsiones, con una diferencia estadísticamente significativa sólo entre los lactantes con convulsiones durante y después de enfriamiento activo y aquellos sin convulsiones. Es difícil demostrar una relación clara entre la evolución de la carga de convulsiones y el resultado (lactantes con convulsiones solo durante el enfriamiento activo versus aquellos con convulsiones durante y después del enfriamiento activo) debido a otros factores de confusión, como la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica de fondo y la necesidad de aumentar la medicación anticonvulsivante. Los bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo tuvieron un período de convulsiones más largo y una mayor carga de convulsiones, pero también peor

encefalopatía (mayor grado de encefalopatía clínica y peor actividad de fondo del EEG) que aquellos con convulsiones solo durante el enfriamiento activo. Como se muestra en la literatura, la gravedad de la encefalopatía, independientemente de la carga de las convulsiones, se correlaciona con los resultados a largo plazo. Sin embargo, la correlación negativa media entre la carga total de convulsiones y las puntuaciones cognitivas BSID-III respalda el posible impacto de la carga de convulsiones en el resultado a largo plazo, independientemente del momento de las convulsiones neonatales.

Como resultado de diferencias metodológicas, es difícil comparar directamente nuestro estudio con el estudio de Chalak y colegas,¹⁴ pero como se muestra en los gráficos de carga de convulsiones por hora, la carga de convulsiones fue menor al final del enfriamiento activo y aumentó nuevamente al comienzo de la fase de recalentamiento, probablemente debido a cambios en la demanda metabólica con el aumento de la temperatura corporal.^{33,35} De los 22 bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo, la primera convulsión se observó sólo durante el recalentamiento en tres bebés. Sin embargo, para estos bebés, la monitorización EEG comenzó más tarde, a las 8 h, 13 h y 50 h de edad, por lo que es posible que se hayan pasado por alto las convulsiones durante el período de enfriamiento inicial. 16 bebés con convulsiones durante y después del enfriamiento activo continuaron teniendo convulsiones después del final del proceso de recalentamiento. Esto es muy preocupante en términos de detección de convulsiones, porque la mayoría de las unidades neonatales suspenderían la monitorización EEG poco después del recalentamiento y se pasarían por alto las convulsiones electrográficas. Estos hallazgos son importantes y podrían haber un impacto importante en la duración de la monitorización EEG y los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo. Las directrices actuales recomiendan la monitorización EEG durante la hipotermia terapéutica (enfriamiento y recalentamiento) para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica hasta se alcanza la normotermia y hasta que las convulsiones sean controladas.²⁴ El estudio actual mostró claramente un pico de carga de convulsiones tardías al final de la hipotermia terapéutica en una proporción significativa de bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica, lo que muestra la necesidad de mantener la monitorización del EEG más allá del recalentamiento para capturar las convulsiones de rebote, un fenómeno bien reconocido en estudios con animales.³⁶

Se deben considerar algunas limitaciones al interpretar los resultados. Este fue un análisis retrospectivo de un grupo seleccionado de lactantes de una cohorte más grande de lactantes reclutados para dos estudios con el objetivo de analizar diferentes resultados. Aunque mostramos una asociación entre la carga de convulsiones y el resultado a largo plazo, el tamaño de la muestra fue pequeño y se necesitan estudios prospectivos con el poder para evaluar esta relación, que también abordarán otros factores de confusión, como el impacto de la medicación anticonvulsiva (una mayor carga de convulsiones se correlaciona con una mayor necesidad de medicamentos anticonvulsivos), la evolución de la lesión cerebral (una lesión cerebral peor se correlaciona con una mayor carga de convulsiones) y factores socioeconómicos. No observamos diferencias entre los grupos de estudio en la necesidad de medicación anticonvulsiva temprana; sin embargo, es difícil evaluar el impacto de la medicación anticonvulsiva general sobre el resultado del desarrollo neurológico sin contar con un

enfoque prospectivo estandarizado para el tratamiento de las convulsiones. La ausencia de información sobre la inestabilidad hemodinámica y el soporte cardiovascular podría ser un factor que contribuya a desarrollo de las convulsiones y es otra limitación que debe considerarse. De 129 bebés, 14 tenían más de 6 h cuando se alcanzó la temperatura de enfriamiento óptima, definiendo el inicio de la hipotermia terapéutica. Las razones específicas de estos retrasos no se reflejaron en la recopilación de datos original; sin embargo, sabemos por la práctica clínica que tales retrasos pueden ocurrir cuando los bebés nacen y que a algunos les lleva más tiempo alcanzar la temperatura objetivo. Además, cuando el bebé está clínicamente inestable, la hipotermia terapéutica puede retrasarse. En 24 recién nacidos, la monitorización EEG comenzó más tarde de 16 h después del nacimiento (límite elegido en función de la edad media de la primera convulsión, que fue 15,5 h). Estos bebés fueron incluidos en el análisis, con el riesgo potencial de clasificar erróneamente a los bebés como si no tuvieran convulsiones si son tempranas se omitieron convulsiones (el riesgo era aceptable debido a la probabilidad de un período de convulsión corto, si lo hubiera). Sin embargo, el análisis también se realizó excluyendo a estos lactantes con inicio tardío del EEG y no encontramos cambios significativos en los resultados del estudio. A algunos bebés se les suspendió la monitorización EEG antes de finalizar el recalentamiento y fueron excluidos de este análisis, lo que redujo el tamaño de la cohorte. Sin embargo, las demografías de los incluidos versus los excluidos los bebés fueron similares, así como la edad al inicio de la monitorización EEG. Aunque se considera que la cohorte del estudio es grande, los datos de resultados estaban disponibles para 89 (69%) de los 129 bebés, y no todos, tuvieron una evaluación estandarizada del desarrollo neurológico. Aunque hubo una diferencia clara en la mortalidad antes del alta entre los grupos de estudio, debido al pequeño tamaño de la muestra y a todas las razones anteriores, los resultados de los resultados deben interpretarse con precaución.

A pesar de estas limitaciones, el presente estudio ha descrito en detalle la carga de las convulsiones y la evolución de las convulsiones en una gran cohorte multicéntrica de bebés con encefalopatía isquémica hipóxica sometidos a hipotermia terapéutica. A todos los bebés se les realizó un EEG convencional continuo prolongado (la mayoría durante todos los períodos activos de enfriamiento y recalentamiento), que es el monitoreo estándar de oro recomendado por las directrices internacionales.²⁴ Los patrones de fondo y las convulsiones fueron anotados durante todo el período de seguimiento por expertos en interpretación de EEG neonatal. El estudio actual también examinó la relación entre la carga de convulsiones y los patrones de fondo del EEG y el resultado a largo plazo.

Una gran proporción de lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica continúan teniendo convulsiones después de completar el enfriamiento activo, lo que aumenta la carga general de convulsiones, lo que podría tener un impacto en los resultados a largo plazo. Según los resultados de nuestro estudio, existe una clara necesidad de una monitorización EEG continua durante el enfriamiento activo, el recalentamiento y más allá cuando las convulsiones persisten, especialmente en recién nacidos con patrones de fondo de EEG tempranos gravemente anormales. Sin embargo, estudios prospectivos, con el poder de evaluar la relación entre la presencia de las convulsiones más allá del enfriamiento y el resultado a largo plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, son requerido.

Referencias

- 1 Russ JB, Simmons R, Glass HC. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic ischemic encephalopathy. *Neoreviews* 2021; 22: e148–62.
- 2 Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Front Pediatr* 2019; 7: 142.
- 3 Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res* 2013; 74 (suppl 1): 50–72.
- 4 Gale C, Statnikov Y, Jawad S, Uthaya SN, Modi N. Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103: F301–06.
- 5 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; 2013: CD003311.
- 6 Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy—are we there yet? *BMC Pediatr* 2007; 7: 30.
- 7 Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2085–92.
- 8 Cainelli E, Vedovelli L, Mastretta E, Gregori D, Suppiej A, Bisiacchi PS. Long-term outcomes after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia: a longitudinal, prospective, multicenter case-control study in children without overt brain damage. *Children* 2021; 8: 1076.
- 9 Glass HC, Nash KB, Bonifacio SL, et al. Seizures and magnetic resonance imaging-detected brain injury in newborns cooled for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2011; 159: 731–35.
- 10 Low E, Boylan GB, Mathieson SR, et al. Cooling and seizure burden in term neonates: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F267–72.
- 11 Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2011; 26: 724–28.
- 12 Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure* 2015; 33: 60–65
- 13 Chen Y-J, Chiang M-C, Lin J-J, et al. Seizures severity during rewarming can predict seizure outcomes of infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy following therapeutic hypothermia. *Biomed J* 2020; 43: 285–92.
- 14 Chalak LF, Pappas A, Tan S, et al. Association between increased seizures during rewarming after hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and abnormal neurodevelopmental outcomes at 2-year follow-up: a nested multisite cohort study. *JAMA Neurol* 2021; 78: 1484–93.
- 15 Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008; 35: 749–63, vii.
- 16 Yap V, Engel M, Takenouchi T, Perlman JM. Seizures are common in term infants undergoing head cooling. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 327–31.

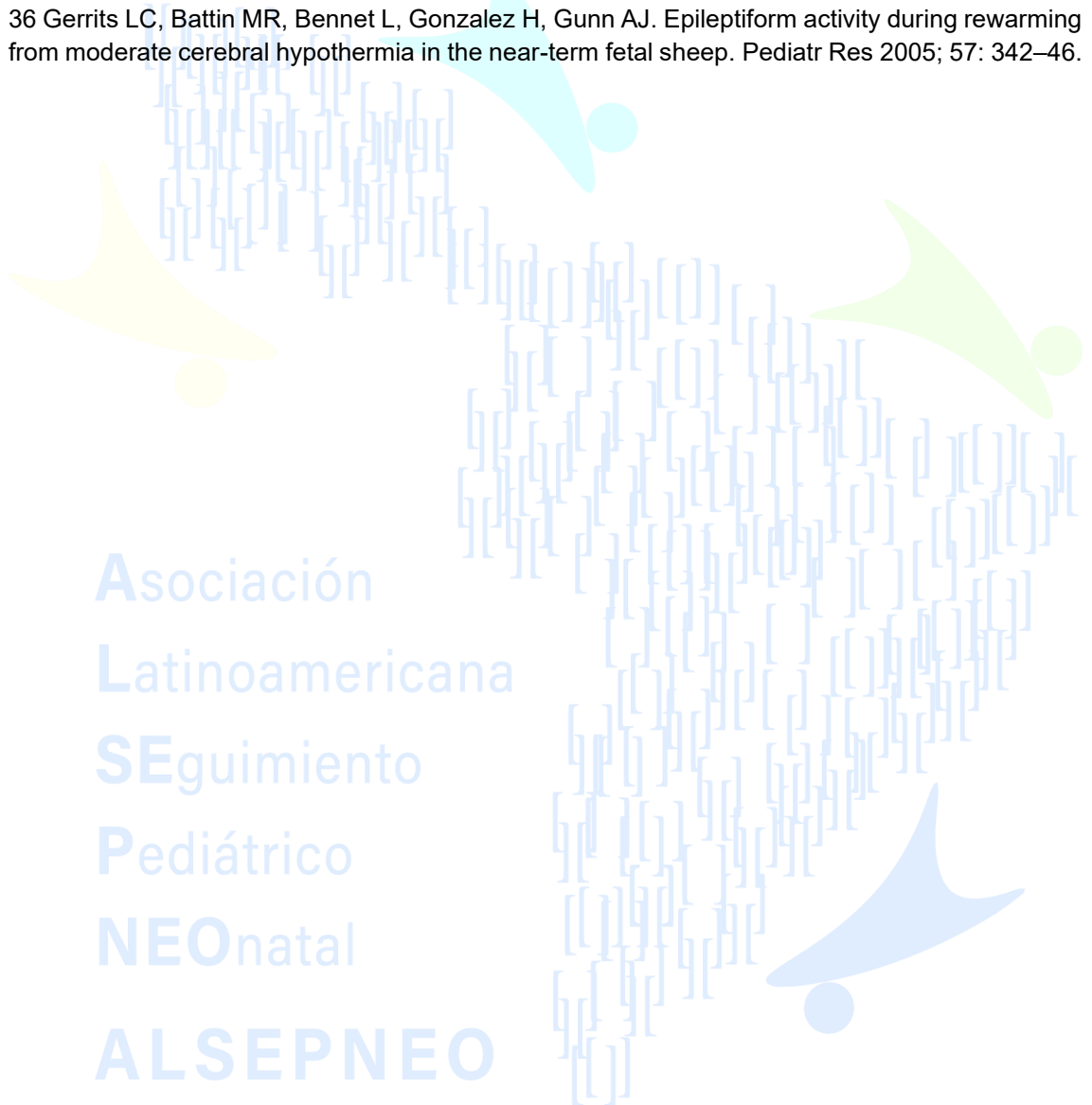
- 17 Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 1242–48.
- 18 Basti C, Maranella E, Cimini N, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: a single center observational study. *Seizure* 2020; 83: 154–59.
- 19 Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F219–24.
- 20 Alharbi HM, Pinchefskey EF, Tran MA, et al. Seizure burden and neurologic outcomes after neonatal encephalopathy. *Neurology* 2023; 100: e1976–84.
- 21 Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, et al. Neonatal seizures: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2019; 37: 7596–609.
- 22 Pavel AM, Rennie JM, de Vries LS, et al. A machine-learning algorithm for neonatal seizure recognition: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 740–49.
- 23 Rennie JM, de Vries LS, Blennow M, et al. Characterisation of neonatal seizures and their treatment using continuous EEG monitoring: a multicentre experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104: F493–501.
- 24 Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 611–17.
- 25 Clancy RR, Legido A. The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal seizures. *Epilepsia* 1987; 28: 537–41.
- 26 Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2016; 138: e20160659.
- 27 Althouse AD. Adjust for multiple comparisons? It's not that simple. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1644–45.
- 28 Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd edn. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates, 1988.
- 29 Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Chacón-Moscoso S. Effect-size indices for dichotomized outcomes in meta-analysis. *Psychol Methods* 2003; 8: 448–67.
- 30 Bourel-Ponchel E, Querne L, Flamein F, Ghostine-Ramadan G, Wallois F, Lamblin MD. The prognostic value of neonatal conventional-EEG monitoring in hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65: 58–66.
- 31 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 metaanalysis of trial data. *BMJ* 2010; 340: c363.
- 32 Higgins RD, Raju T, Edwards AD, et al. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *J Pediatr* 2011; 159: 851–858.e1.

33 Enomoto S, Hindman BJ, Dexter F, Smith T, Cutkomp J. Rapid rewarming causes an increase in the cerebral metabolic rate for oxygen that is temporarily unmatched by cerebral blood flow. A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 1996; 84: 1392–400.

34 Massaro AN, Govindan RB, Vezina G, et al. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Neurophysiol* 2015; 114: 818–24.

35 Gebauer CM, Knuepfer M, Robel-Tillig E, Pulzer F, Vogtmann C. Hemodynamics among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during whole-body hypothermia and passive rewarming. *Pediatrics* 2006; 117: 843–50.

36 Gerrits LC, Battin MR, Bennet L, Gonzalez H, Gunn AJ. Epileptiform activity during rewarming from moderate cerebral hypothermia in the near-term fetal sheep. *Pediatr Res* 2005; 57: 342–46.



Asociación
Latinoamericana
SEguimiento
Pediátrico
NEOnatal
ALSEPNEO