

## Evaluación renal y multiorgánica en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica

Agustín Muñoz-Cutillas<sup>1</sup>, Amaia Merino-Hernández<sup>1\*</sup>, María Arriaga-Redondo<sup>1</sup>, Gonzalo Solís-García<sup>2</sup>, Ana Gutiérrez-Vélez<sup>1</sup>, Paula Carrascosa-García<sup>1</sup> y Dorotea Blanco-Bravo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; <sup>2</sup>División de Neonatología, Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá

### Resumen

**Introducción:** La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada-grave secundaria a asfixia perinatal puede afectar a cualquier órgano, empeorando el pronóstico. **Objetivo:** Evaluar la afectación renal y multiorgánica de estos pacientes. **Material y método:** Se incluyó a recién nacidos > 35 semanas con EHI moderada-grave tratados con hipotermia activa entre 2010 y 2020. Se evaluó la creatinina en tres periodos: 48-72 horas de vida, entre el 3.º y 7.º día de vida y del 7.º al 28.º día de vida. **Resultados:** Se incluyeron 135 pacientes: 112 con EHI moderada y 23 con EHI grave. Al comparar ambos grupos, se obtuvieron diferencias significativas a las 48-72 horas y entre 3.º-7.º día de vida. No hubo diferencias al comparar el método de hipotermia. Los pacientes con EHI grave presentaron mayor afectación hemodinámica, respiratoria y hepática. **Conclusiones:** Neonatos con EHI grave presentan aumento de los niveles de creatinina sérica y mayor afectación multiorgánica respecto a aquellos con EHI moderada.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal. Encefalopatía hipóxico-isquémica. Asfixia perinatal. Afectación multiorgánica.

### Renal and multiorgan evaluation in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy

#### Abstract

**Background:** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) secondary to perinatal asphyxia can affect any organ, worsening the prognosis. **Objective:** To describe renal and multiorgan involvement in moderate-severe HIE. **Material and method:** Newborns > 35 weeks diagnosed with moderate-severe HIE who required active hypothermia between 2010-2020 were included. To assess renal involvement, serum creatinine was measured in three different periods: at 48-72 hours, between the 3rd and the 7th day, and from the 7th to the 28th day. **Results:** A total of 135 patients were included, 112 (83%) with moderate and 23 (17%) with severe HIE. Significant differences were obtained when comparing median creatinine levels at 48-72 hours and between 3-7 days in both groups. There were no differences in creatinine according to the hypothermia method. Patients with severe HIE presented greater hemodynamic, respiratory, and hepatic involvement. **Conclusions:** Neonates with severe HIE present increased serum creatinine levels and greater multi-organ involvement than those with moderate HIE.

**Keywords:** Renal failure. Multiorgan involvement. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Perinatal asphyxia.

#### \*Correspondencia:

Amaia Merino-Hernández

E-mail: amaia.merino1@gmail.com

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-11-2022

Fecha de aceptación: 11-01-2023

DOI: 10.24875/PER.22000015

Disponible en internet: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):3-10

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada-grave secundaria a una situación de asfixia perinatal supone la principal causa de daño neurológico en el recién nacido a término<sup>1</sup>.

En nuestro medio, a pesar de haber disminuido en los últimos años, la incidencia de la EHI moderada-grave se sitúa en torno a 0.5-1 de cada 1,000 recién nacidos a término<sup>1</sup>.

Desde la introducción y generalización en países desarrollados del tratamiento con hipotermia terapéutica (HT) se ha producido un descenso en las tasas de muerte y discapacidad neurológica grave de estos pacientes. Este riesgo ha disminuido del 77 al 64% para la EHI grave y del 52 al 35% para la EHI moderada, en términos de mortalidad y discapacidad grave a la edad de 18 meses<sup>2-4</sup>.

La asfixia perinatal, sin embargo, no solo afecta al sistema nervioso central, sino que puede afectar a cualquier órgano, empeorando el pronóstico de estos pacientes. Además de la afectación neurológica, hace años que se describió la afectación extraneural de los pacientes con EHI, demostrando, a pesar de la poca homogeneidad de los estudios, que la existencia de EHI suponía un riesgo de afectación multiorgánica<sup>5-7</sup>. La inestabilidad hemodinámica puede estar en relación tanto con la afectación hipóxico-isquémica, como con la necesidad de sedación y la disminución de la frecuencia cardíaca de los pacientes en tratamiento con hipotermia<sup>8</sup>. La afectación respiratoria de estos pacientes también ha sido descrita<sup>9</sup> y ha de ser manejada con sumo cuidado para evitar el empeoramiento del pronóstico neurológico secundario a variaciones en el dióxido de carbono y en la oxigenación. En cuanto a la afectación hepática, se ha objetivado un aumento significativo en las transaminasas en pacientes con EHI<sup>10</sup>. El tratamiento adecuado de la coagulopatía y la plaquetopenia antes del inicio de la hipotermia, la corrección del pH para la temperatura y, de la hipertensión pulmonar con óxido nítrico y sedación si se precisa, hacen de la hipotermia un tratamiento en sí mismo no solo seguro sino útil para la afectación sistémica de la hipoxia isquemia<sup>11</sup>.

La afectación renal es posiblemente la más difícil de evaluar. En los últimos años los criterios de disfunción renal agudo han sido revisados, y hoy en día se utilizan clasificaciones específicas como la *Neonatal Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>12</sup>, en la que los criterios son mucho más sensibles. Estudios que han utilizado dicha clasificación cifran la incidencia

de insuficiencia renal aguda en pacientes con EHI sometidos a hipotermia activa en el 35-39%<sup>13-15</sup>. La afectación renal se ha relacionado con mayor gravedad del cuadro asfíctico y también parece asociarse al aumento de mortalidad de estos recién nacidos<sup>13,16</sup>. Además, la disfunción renal secundaria al estado asfíctico parece aumentar el tiempo de ventilación mecánica, de estancia en cuidados intensivos neonatales y la mortalidad<sup>13</sup>.

Respecto a las cifras de creatinina, los pacientes con EHI tienen valores aumentados de creatinina respecto a controles sanos y este aumento parece ser directamente proporcional a la gravedad de la encefalopatía<sup>17</sup>.

Al igual que ocurre con el pronóstico neurológico, un reciente metaanálisis ha demostrado un efecto protector de la hipotermia activa a nivel renal, con una disminución de la incidencia de disfunción renal agudo (*relative risk* [RR]: 0.81; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.67-0.98)<sup>18</sup>.

Sin embargo, son escasos los estudios que evalúan la función renal en el recién nacido con EHI sometido a tratamiento con hipotermia activa, por ello el objetivo principal de este trabajo es evaluar la afectación renal de los pacientes con EHI moderada-grave sometidos a hipotermia activa. Los objetivos secundarios son relacionar el grado de afectación renal con el grado de afectación neurológica y evaluar la afectación multiorgánica en pacientes con EHI moderada-grave.

## Material y métodos

### Pacientes

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico realizado en un hospital de nivel IIIC<sup>19</sup> que incluye a pacientes de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con diagnóstico de EHI moderada o grave sometidos a tratamiento con hipotermia activa desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020. El estudio fue aprobado por el comité de ética de dicho hospital.

Se definió como recién nacidos con EHI moderada-grave aquellos que cumplían al menos un indicador del criterio 1 y 2, y obligatoriamente el criterio 3<sup>20</sup>:

- Criterio 1. Datos perinatales de riesgo (evento hipóxico-isquémico centinela, registro cardiotocográfico sugestivo de riesgo de pérdida de bienestar fetal).
- Criterio 2. Indicadores de asfixia perinatal: pH de cordón o en su defecto del recién nacido en la primera hora de vida < 7 con déficit de bases  $\geq -16$ ,

Apgar a los 10 minutos  $\leq 5$  y necesidad de reanimación neonatal durante más de 10 minutos.

- Criterio 3. Síndrome de disfunción neurológica manifestada como disminución del nivel de consciencia (letargia, estupor o coma) con o sin crisis epilépticas dentro de las primeras 6 horas de vida.

Se excluyeron del estudio pacientes con presencia de malformaciones mayores, menos de 72 horas de hipotermia activa, encefalopatía no secundaria a asfisia perinatal, presencia de malformación nefro-urológica y aquellos con *exitus* en los primeros 7 días de vida. Así mismo, se excluyeron a los recién nacidos con antecedentes maternos de enfermedad renal que, potencialmente, pudiese afectar a la determinación de creatinina del recién nacido.

Para definir el grado de encefalopatía se utilizó la escala de García-Alix<sup>21</sup>. Para definir la afectación hemodinámica se tuvo en cuenta la necesidad de al menos un inotrópico o la presencia de hipertensión pulmonar medida con ecocardiografía, para la respiratoria la necesidad de ventilación mecánica invasiva o de fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) mayor al 40%, para la hepática el aumento de los valores de ratio internacional normalizado (INR), bilirrubina y transaminasas, para la hematológica la presencia de plaquetopenia y/o la necesidad de transfusión de hemoderivados<sup>11,22</sup>.

Para evaluar la afectación renal, ante la falta de validación de otros biomarcadores como la cistatina C en neonatos y su uso poco generalizado, se ha utilizado la creatinina sérica (realizada mediante el método de Jaffé cinético estandarizado a espectrometría de masas por dilución isotópica). Se ha registrado en tres periodos diferentes: a las 48-72 horas de vida, entre el 3.º y 7.º día de vida y del 7.º al 28.º día de vida; se ha valorado su evolución y relacionado con el grado de encefalopatía y método de hipotermia.

### **Método de hipotermia terapéutica**

La HT se realizó inicialmente mediante hipotermia cerebral selectiva Olympic Cool-Cap®, y a los dos años de inicio del programa de HT se añadió hipotermia corporal total servocontrolada con Tecotherm Neo®. Ambos dispositivos fueron utilizados conjuntamente durante tres años. Posteriormente, desde finales del año 2014 y hasta la actualidad, solo se utilizó hipotermia corporal Tecotherm Neo®. Durante los años en que coexistieron ambos dispositivos, la elección de uno u otro se realizó en función de la disponibilidad del equipo y la preferencia del neonatólogo de guardia. Durante el tratamiento

con hipotermia cerebral selectiva se mantuvo una temperatura rectal objetivo de  $34.5 \pm 0.5$  °C, manteniendo un enfriamiento cerebral mayor (alrededor de 28 °C en la superficie craneal) y con el dispositivo de hipotermia corporal total se mantuvo una temperatura rectal objetivo de 33.5 °C; en ambos casos la duración del tratamiento fue de 72 horas con un recalentamiento lento posterior (0.2-0.5 °C/h). Durante el tratamiento con hipotermia todos los recién nacidos recibieron sedoanalgesia con opiáceos (fentanilo o cloruro mórfico) para control de la incomodidad térmica.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se resumen con medianas y rangos intercuartílicos, las categóricas con porcentajes y frecuencias absolutas. El análisis bivariante se realizó con U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y con Chi cuadrada para variables cualitativas. Se estableció significación estadística en  $p < 0.05$ . Para el análisis multivariante, se realizaron modelos de efectos mixtos evaluando el impacto de la afectación neurológica en la evolución de los valores de creatinina en tres puntos temporales (48-72 horas, 3-7 días y más de 7 días).

### **Resultados**

Durante el tiempo de estudio se recogieron 155 pacientes con diagnóstico inicial de EHI moderada-grave. Excluyéndose posteriormente nueve pacientes que presentaron malformaciones congénitas mayores, siete pacientes que fallecieron durante la primera semana de vida y cuatro que presentaban edad gestacional  $< 35$  semanas. Incluyendo finalmente en el estudio a 135 pacientes.

De los 135 pacientes incluidos en el estudio, 112 (83%) presentaron EHI moderada y 23 EHI grave (17%). Los pacientes con EHI grave presentaron puntuaciones de Apgar al minuto y a los cinco minutos menores que los pacientes con EHI moderada y precisaron reanimación avanzada (intubación, masaje cardiaco o adrenalina) de manera más frecuente. Además, la entrada en hipotermia fue más precoz en los pacientes con EHI grave. En la [tabla 1](#) se resumen las variables generales y perinatales en función del grado de EHI y para el total de la muestra.

En cuanto a la afectación multisistémica, 68 pacientes (50.4%) presentaron afectación hemodinámica y 80 (59.3%) respiratoria. Además, se ha observado mayor afectación hemodinámica y respiratoria en los pacientes con EHI grave, así como valores superiores

de INR y transaminasas, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo no se han encontrado diferencias en la afectación hematológica (Tabla 2).

En cuanto a la afectación renal, la mediana de creatinina del total de la muestra fue 0.59 mg/dl a las 48-72 horas (0.41-0.89), 0.53 mg/dl (0.38-0.81) entre los 3 y los 7 días de vida y 0.37 mg/dl (0.27-0.5) a partir de la semana de vida. Al comparar ambos grupos se obtuvieron valores superiores de creatinina (mg/dl) en el grupo de EHI grave frente al grupo de EHI moderada a las 48-72 horas y entre el 3.º y 7.º día con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3, Figs. 1 y 2).

Del total de pacientes, se obtuvieron valores de creatinina a partir de la semana de vida en 58 (45 del grupo de encefalopatía moderada y 13 del grupo de encefalopatía grave), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Seis de los pacientes (4.5%) precisaron técnicas continuas de depuración extrarrenal, hemofiltración en todos los casos, sin diferencias significativas entre los grupos a estudio ( $p = 0.280$ ); 4 (3.5%) en el grupo de EHI moderada vs. 2 (8.7%) en el grupo de EHI grave.

Del total de la muestra, 97 pacientes fueron sometidos a hipotermia corporal total (72%) y 38 pacientes a hipotermia cerebral selectiva (28%). No se objetivaron diferencias significativas en los valores de creatinina (mg/dl) en los tres periodos de estudio entre ambos grupos de tratamiento: 0.69 (0.42-1.02) en corporal total vs. 0.58 cerebral selectiva (0.41-0.88) a las 48-72 horas ( $p = 0.436$ ); 0.58 (0.40-0.97) vs. 0.51 (0.34-0.76) entre el 3.º y 7.º día ( $p = 0.372$ ); 0.36 (0.27-0.55) vs. 0.37 (0.23 vs. 0.60) entre el 7.º y 28.º día de vida ( $p = 0.893$ ).

En el modelo de efectos mixtos (Tabla 4) se encontraron diferencias significativas en el descenso de las cifras de creatinina, de tal forma que los pacientes con encefalopatía grave tuvieron cifras de creatininas superiores y durante más tiempo respecto a los pacientes con encefalopatía moderada, una vez ajustados los resultados por edad gestacional y sexo (OR: 1.2; IC95%: 1.03-1.43;  $p = 0.022$ ).

## Discusión

El presente estudio pretende evaluar la afectación multiorgánica de los pacientes con EHI moderada-grave sometidos a hipotermia activa, con especial atención en la afectación renal. Se objetiva aumento de niveles de creatinina en muchos de ellos, siendo más elevado y prolongado en los pacientes con EHI

grave. Además se objetiva mayor afectación hemodinámica, respiratoria y hepática.

A pesar de conocer que la afectación renal en pacientes con EHI moderada-grave supone un peor pronóstico, con aumento de la gravedad del cuadro asfíctico y mayor mortalidad de estos pacientes, se trata de una entidad poco estudiada en la literatura<sup>13,16</sup>.

Una de las dificultades para la valoración de la función renal es el método de análisis de esta. La creatinina sérica del recién nacido presenta una serie de limitaciones propias. Por un lado, la creatinina al nacimiento se ve influenciada por la creatinina materna. Además, la composición del plasma del neonato (menos albúmina, más bilirrubina) puede afectar al valor de creatinina sérica. Y, por último, en los neonatos no se produce secreción tubular activa, pero sí reabsorción tubular, por lo que el aclaramiento de creatinina no refleja completamente el filtrado glomerular<sup>23,24</sup>.

Aunque otros biomarcadores como la cistatina C parecen ser mejores evaluadores del daño renal, aun no están suficientemente validados en neonatos y, la realidad es que, hoy en día, la creatinina sérica continúa siendo el método más utilizado en la práctica clínica<sup>23-25</sup>.

En este sentido, una reciente revisión sistemática<sup>25</sup> incluye 13 trabajos que analizan los valores de creatinina sérica durante la primera semana de vida en neonatos con EHI sometidos a HT. En nuestro estudio, debido a la influencia materna en los valores de creatinina en las primeras horas de vida<sup>26,27</sup>, decidimos no evaluar dichos resultados. No obstante, en la citada revisión<sup>25</sup> se pone de manifiesto que ya en las primeras horas de vida existen valores de creatinina significativamente más altos en neonatos con EHI respecto a neonatos sanos. Con el paso de los días, al igual que en nuestro estudio, se objetiva una tendencia decreciente de dichos valores, pero con cifras superiores a neonatos sanos.

Solo dos de estos trabajos, los de Sarkar et al.<sup>14</sup> y Gupta et al.<sup>26</sup>, relacionan las cifras de creatinina con la gravedad de la encefalopatía, encontrando mayor gravedad asfíctica en pacientes con insuficiencia renal aguda. Esto concuerda con nuestros resultados, en los que los pacientes con EHI grave presentan cifras significativamente superiores a los EHI moderada tanto a las 48-72 horas como entre el tercer y séptimo día de vida. Hay otros estudios como el de Alsina et al.<sup>24</sup> donde también se constatan valores de creatinina sérica más elevados a las 72 horas en pacientes con EHI grave respecto a EHI moderada.

En cuanto al método de hipotermia, pocos estudios comparan los valores de creatinina en función del

**Tabla 1.** Variables generales y perinatales en función del grado de EHI y para el total de la muestra

	EHI moderada (112)	EHI grave (23)	Total (135)	p
Sexo masculino*	60 (53%)	10 (43%)	70 (52%)	0.46
Peso al nacimiento (gramos)**	3,000 (2,700-3,355)	3,000 (2,600-3,400)	3,000 (2,700-3,360)	0.83
Parto instrumental/cesárea*	91 (81.3%)	20 (83%)	111 (82.2%)	0.76
Apgar 1**	4 (2-6)	2 (0-3.5)	3.5 (2-5)	< 0.001
Apgar 5**	6 (5-7)	4 (2-6)	6 (4-7)	< 0.001
pH al nacimiento†	6.98 (6.89-7.21)	6.90 (6.80-7.06)	6.98 (6.86-7.17)	0.35
Reanimación avanzada*	60 (53.6%)	21 (91.3%)	81 (60%)	< 0.001
Horas de vida entrada HT**	6 (4.5-7.11)	4 (2.5-5)	5.5 (4-7)	< 0.001
Temperatura ingreso (°C)**	34.5 (33.7-35.2)	34 (33-35)	34.5 (33.5-35.2)	0.069
Edad gestacional (semanas)**	39.4 (38.0-40.5)	38.8	(36.8-40.2)	0.078
Método de hipotermia: CT*	80 (71%)	17 (74%)	97 (72%)	0.809

\*Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (porcentaje).

\*\*Las variables cuantitativas se expresan como mediana (p25-p75).

CT: corporal total; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; HT: hipotermia terapéutica.

**Tabla 2.** Afectación multiorgánica

	EHI moderada (112)	EHI grave (23)	Total (135)	p
Afectación hemodinámica Soporte inotrópico/HTP*	48 (42.9%)	20 (87%)	68 (50.4%)	< 0.001
Afectación respiratoria VMC/VAFO/FiO <sub>2</sub> > 40*	58 (51.8%)	22 (95.7%)	80 (59.3%)	< 0.001
Afectación hepática INR máximo**	1.57 (1.3-2.63)	2.04 (1.47-2.4)	1.6 (1.3-2.1)	0.048
ALT (U/l)**	30 (18-87.5)	78 (37.5-204.5)	34 (19-108)	< 0.001
AST (U/l)**	58 (39-88)	136 (68.5-228.5)	62 (40-98)	< 0.001
BRB directa (mg/dl)**	0.5 (0.4-0.9)	0.6 (0.5-0.85)	0.6 (0.4-0.9)	0.278
Afectación hematológica Plaquetas mínimas (plaquetas x10 <sup>9</sup> l)	148 (72-190)	93 (56-175)	145 (65.5-188.5)	0.165
Necesidad de transfusión†	55 (49.1%)	14 (60.9%)	69 (51%)	0.363

\*Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (porcentaje).

\*\*Las variables cuantitativas se expresan como mediana (p25-p75).

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BRB: bilirrubina; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; HTP: hipertensión pulmonar; INR: ratio internacional normalizado; VAFO: ventilación de alta frecuencia; VMC: ventilación mecánica convencional.

método empleado. Sarkar et al.<sup>28</sup> y Selewski et al.<sup>13</sup> comparan los valores de creatinina sérica en pacientes tratados con hipotermia cerebral selectiva y con hipotermia corporal total, sin encontrar diferencias significativas entre ambos, en la misma línea de los resultados obtenidos en la revisión sobre la hipotermia activa en la EHI<sup>29</sup> y en nuestro estudio. Sin embargo, a pesar de no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, en nuestra muestra se objetiva una tendencia a menor cifra de creatinina en el grupo de hipotermia

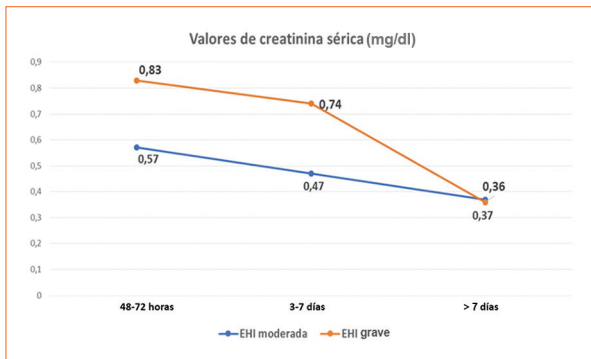
cerebral selectiva en la primera semana de vida, pudiendo relacionarse con una mayor perfusión renal en tratamiento con Cool-Cap<sup>®</sup> respecto a hipotermia corporal total, igualándose los valores a partir de la semana de vida.

En la actualidad existe controversia en cuanto a los criterios de insuficiencia renal aguda (IRA) en neonatos. Aunque en los últimos años han aparecido clasificaciones como la Neonatal KDIGO<sup>12</sup>, hay trabajos que indican que su sensibilidad sigue siendo insuficiente<sup>26</sup>.

**Tabla 3.** Valores de creatinina (mg/dl) en los tres periodos de estudio

	Total	EHI moderada	EHI grave	p
48-72 horas (n = 113)	0.59 (0.41-0.89)	0.57 (0.41-0.84)	0.83 (0.52-1.42)	< 0.01
3-7 días (n = 89)	0.53 (0.38-0.81)	0.47 (0.32-0.68)	0.74 (0.54-1.07)	< 0.01
> 7 días (n = 58)	0.37 (0.27-0.55)	0.37 (0.25-0.54)	0.36 (0.27-0.69)	0.8

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.



**Figura 1.** Evoluciones medianas de creatininas según el grado de encefalopatía.

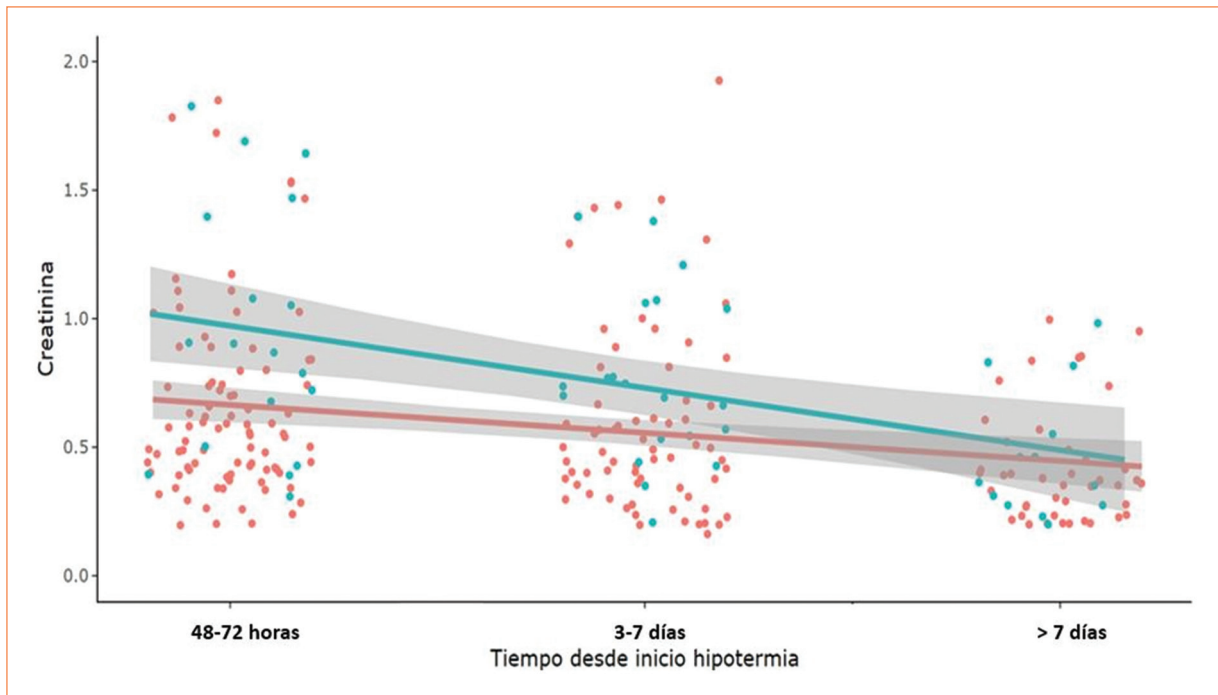
EHI: Encefalopatía hipóxico-isquémica.

Teniendo en cuenta que los nuevos criterios de IRA (KDIGO) se basan, además de en la disminución del ritmo de diuresis, en la elevación proporcional de creatinina respecto a la creatinina basal y que los recién nacidos presentan una disminución fisiológica de dichos valores durante los primeros días de vida, estos criterios pueden suponer un infradiagnóstico. Además, los pacientes con EHI tienen valores más elevados de creatinina al nacimiento respecto a recién nacidos sanos, por lo que necesitarían un incremento absoluto mayor de las cifras de creatinina para cumplir los criterios de IRA, pudiendo aumentar el infradiagnóstico<sup>25</sup>. Por ello, otros métodos basados en un descenso más lento de lo esperado de dichos valores puede suponer una mejora en el diagnóstico de IRA en estos pacientes<sup>26</sup>. En nuestro caso, dado que se trata de un estudio retrospectivo, con limitaciones para obtener valores exactos de diuresis, no pudimos utilizar dichas definiciones de insuficiencia renal aguda. En este sentido, y aunque este estudio permite conocer los valores de creatinina y su evolución, son necesarios estudios prospectivos que evalúen dichas y otras posibles definiciones de daño renal agudo.

Más allá de los resultados obtenidos, es importante remarcar que solo el 51% (58) de los pacientes de nuestro estudio tenía registrados valores de creatinina más allá de la primera semana de vida, lo que demuestra que la afectación renal sigue siendo insuficientemente estudiada y seguida en estos pacientes. Teniendo en cuenta nuestros resultados y experiencia, se podría recomendar realizar un plan integral para seguimiento de la función renal de los pacientes con EHI; especialmente aquellos con valores de creatinina elevados al alta, necesidad de técnicas de depuración extrarrenal y pacientes con afectación neurológica grave.

Respecto a la afectación multiorgánica, aunque es conocida y estudiada en pacientes con EHI, escasos estudios relacionan la gravedad de la EHI con dicha afectación. En nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la encefalopatía y la afectación hemodinámica, respiratoria y hepática, evidenciándose que los pacientes con mayor gravedad del cuadro asfíctico presentan mayor afectación multiorgánica, al igual que se observa en el estudio de Alsina et al<sup>22</sup>. Sin embargo en nuestro estudio no se objetivaron diferencias en la afectación hematológica según el grado de encefalopatía. Recientes trabajos<sup>22,30,31</sup> demuestran asociación entre la afectación multiorgánica y peores resultados tanto desde el punto de vista de mortalidad como de neurodesarrollo. Se proponen escalas que ayuden a predecir y optimizar el manejo de este grupo de pacientes.

El presente estudio muestra varias limitaciones, como su diseño unicéntrico y retrospectivo; es posible que haya pérdida de información, que se ha intentado subsanar con una revisión exhaustiva de las historias de los recién nacidos. Como se ha comentado, al tratarse de un estudio retrospectivo, otra de las limitaciones del estudio es la dificultad de aplicar la definición de IRA más aceptada en la actualidad. Además, para poder evaluar de forma más completa la función renal faltarían datos acerca de la función tubular. Por otro



**Figura 2.** Valores de creatinina (mg/dL) y tendencia a través de una recta de regresión. Línea azul: EHI grave; línea roja: EHI moderada

**Tabla 4.** Factores independientes relacionados con la evolución de creatinina (mg/dL). Modelo lineal de efectos mixtos

	OR (IC)	p
Tiempo*	0.87 (0.82-0.92)	0.014
Edad gestacional (semanas) <sup>†</sup>	0.97 (0.94-0.99)	< 0.001
Sexo <sup>‡</sup>	1.2 (1.06-1.38)	0.137
Grado de encefalopatía <sup>§</sup>	1.2 (1.03-1.43)	0.022

\*Tiempo: OR ajustado de tiempo desde el primer registro de creatinina.

<sup>†</sup>Edad gestacional: OR ajustado de edad gestacional en semanas.

<sup>‡</sup>Sexo: OR ajustado de sexo femenino.

<sup>§</sup>Grado de encefalopatía: OR ajustado de encefalopatía grave, respecto a moderada.

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

lado, un número importante de los recién nacidos incluidos presentaron un seguimiento escaso de la función renal, especialmente a partir de la semana de vida. Por último, según lo descrito en previamente, otra de las limitaciones del estudio es el empleo de creatinina sérica como parámetro para evaluar la función renal, esto es debido a su empleo sistemático en la práctica clínica habitual, suponiendo una limitación menor.

A pesar de dichas limitaciones, este trabajo supone uno de los estudios con mayor tamaño muestral centrados en la evaluación multiorgánica de la EHI. Más aun a nivel de la evaluación renal, a menudo olvidada en este grupo de pacientes. Nuestros resultados reflejan la situación actual de dicha afectación, suponiendo un punto de partida para, en el futuro próximo, llevar a cabo un estudio prospectivo que permita conocer de una manera más completa la afectación renal de estos pacientes y poder protocolizar su seguimiento.

## Conclusiones

Según este estudio, un elevado porcentaje de neonatos con EHI moderada-grave presenta aumento de los niveles de creatinina sérica, siendo más elevado y prolongado en el tiempo en los pacientes con EHI grave. Esto puede significar una mayor afectación renal en estos pacientes, como ocurre en el caso de la afectación hemodinámica, respiratoria y hepática.

Se necesita un mayor seguimiento de la afectación renal en pacientes con EHI, así como unos criterios estandarizados para el diagnóstico de IRA en este grupo de edad y estudios que evalúen esta afectación a largo plazo.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Arnáez J, García-Alix A, Arca G, Caserío S, Valverde E, Moral MT, et al. Population-based study of the national implementation of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2018;8(1):24-9.
2. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(6):558-66.
3. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(2):140-9.
4. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010;340(feb09 3):c363-c363.
5. Phelan JP, Ahn MO. Intrapartum fetal asphyxial brain injury with absent multiorgan system dysfunction. *J Matern Fetal Med.* 1998;7:19-22.
6. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F152-5.
7. Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5):688-91.
8. Habib S, Saini J, Amendoeira S, McNair C. Hemodynamic instability in hypoxic ischemic encephalopathy: More than just brain injury—understanding physiology, assessment, and management. *Neonatal Netw.* 2020;39(3):129-36.
9. Szakmar E, Jermendy A, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy [published correction appears in *J Perinatol.* 2019 Apr<sup>®</sup>. *J Perinatol.* 2019;39(6):763-73.
10. Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin Med Insights Pediatr.* 2015;9:1-6.
11. Róka A, Vásárhelyi B, Bodrogi E, Machay T, Szabó M. Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr.* 2007;96(8):1118-21.
12. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics.* 2015;136(2):e463-73.
13. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 2013;162(4):725-9.e1.
14. Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatr Res.* 2014;75(3):431-5.
15. Mok TYD, Tseng MH, Lee JC, Chou YC, Lien R, Lai MY, et al. A retrospective study on the incidence of acute kidney injury and its early prediction using troponin-I in cooled asphyxiated neonates. *Sci Rep.* 2020;10:15682.
16. Patel A, Sharma D, Shastri S, Sharma P. Acute renal failure in critically ill newborns increases the risk of death: a prospective observational study from India. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(17):2878-82.
17. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr.* 2005;42(9):928-34.
18. Van Wincoop M, de Biji-Marcus K, Lilien M, van den Hoogen A, Groenendaal F. Effect of therapeutic hypothermia on renal and myocardial function in asphyxiated (near) term neonates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0247403.
19. Rite Gracia S, Fernandez Lorenzo J.R. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(1):51.e1-51.e11.
20. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(5):341.e1-341.e3420.
21. García-Alix A, Martínez Biarge M, Arnáez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Protocolos AEPED [Internet]. Asociación Española de Pediatría.* Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>
22. Alsina M, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayá F, García-Alix A. The severity of hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with multiple organ dysfunction in the hypothermia era. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):234-40.
23. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al.; on behalf of the Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1:184-94.
24. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014;41(3):487-502.
25. Borloo N, Smits A, Thewissen L, Annaert P, Allegaert K. Creatinine trends and patterns in neonates undergoing whole body hypothermia: A systematic review. *Children (Basel).* 2021;8(6):475.
26. Gupta C, Massaro AN, Ray PE. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:1167-78.
27. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr.* 2011;158(2 Suppl.):e29-33.
28. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, Donn SM. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol.* 2009;29(8):558-63.
29. 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(1):CD003311.
30. Yan ES, Chock VY, Bonifacio SL, Dahlen A, Guimaraes CV, Altit G, et al. Association between multi-organ dysfunction and adverse outcome in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2022;42(7):907-13.
31. Sweetman DU, Strickland T, Isweisi E, Kelly L, Slevin MT, Donoghue V, et al. Multi-organ dysfunction scoring in neonatal encephalopathy (MODE Score) and neurodevelopmental outcomes. *Acta Paediatr.* 2022;111(1):93-8.