

Adición de melatonina a terapia con hipotermia para encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Victor Meza V.^a, Paulina Toso M.^{b,*}

^a Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor correspondiente patoso@uc.cl

Citación Meza V. V, Toso M. P. Adición de melatonina a terapia con hipotermia para encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Medwave* 2022;22(8):e2568

Doi 10.5867/medwave.2022.08.2568

Fecha de envío 26/01/2022

Fecha de aceptación 13/08/2022

Fecha de publicación 30/6/2019

Origen y arbitraje: No solicitado. Con revisión externa por dos pares revisores a doble ciego.

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave Hypoxic-ischemic encephalopathy, Melatonin, Induced hypothermia, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es una patología caracterizada por una disfunción neurológica aguda, de severidad variable, causada por un episodio asfíctico perinatal. Se presenta en uno a seis de cada 1000 recién nacidos de término, asociándose a una alta morbilidad neonatal y a desenlaces neurológicos adversos. El uso de hipotermia es considerado como la terapia estándar para esta condición. Sin embargo, debido a su limitada eficacia clínica, se han propuesto diferentes opciones terapéuticas adyuvantes, incluyendo el uso de fármacos como la melatonina. Existe controversia sobre si la terapia combinada con melatonina es superior a la monoterapia con hipotermia.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el tamizaje de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un meta-análisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, GRADE.

Resultados

Identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron dos estudios primarios, ambos ensayos aleatorizados. Se incluyeron los dos ensayos aleatorizados en el análisis del presente trabajo.

Conclusiones

No es posible establecer con claridad si la adición de melatonina disminuye la mortalidad o la probabilidad de presentar alteraciones reflejadas en la resonancia magnética cerebral, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja. Por otro lado, adicionar melatonina a la terapia con hipotermia, comparado con la monoterapia con hipotermia, podría aumentar la probabilidad de que el examen neurológico sea normal a los seis meses, y que la cognición sea normal a los 18 meses. Finalmente, la adición de melatonina a la terapia con hipotermia probablemente disminuya la probabilidad de presentar convulsiones.

Problema

La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es una condición caracterizada por una disfunción neurológica aguda, de severidad variable, ocasionada por un episodio asfíctico perinatal [1]. En esta patología, la falla energética celular producida por la hipoxia se traduce en necrosis neuronal, mediante mecanismos fisiopatológicos que incluyen la presencia de excitotoxicidad, y la acumulación de radicales libres, óxido nítrico, citoquinas y calcio intracelular [2]. Clínicamente, es posible clasificarla en tres estadios según la Clasificación modificada de Sarnat, una distinción que es relevante para su pronóstico [3].

Se estima que su incidencia es de uno a seis por cada 1000 recién nacidos de término [4], y se asocia a una alta mortalidad neonatal, con cifras cercanas al 10% en los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada, y de hasta el 60% en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal severa [5]. Alrededor de un 30% de los pacientes sobrevivientes con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada presenta secuelas neurológicas severas, incluyendo la parálisis cerebral, mientras que prácticamente la totalidad de los casos con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal severa sufre dichas consecuencias [5]. Actualmente la terapia estándar para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal se basa en el uso de la hipotermia, que consiste en la reducción controlada de la temperatura corporal entre dos a cuatro grados Celsius durante las primeras seis horas de vida, y que ha sido validada por múltiples estudios debido a su capacidad neuroprotectora [6]. Sin embargo, se ha demostrado que aproximadamente la mitad de los casos no obtiene un beneficio clínico significativo con el uso de hipotermia como monoterapia [7].

Debido a esto, nuevos tratamientos adyuvantes han sido estudiados, destacando el potencial terapéutico del uso de melatonina, una neurohormona con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, y con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica [8]. Otras opciones terapéuticas actualmente en estudio son la eritropoyetina, el magnesio, el alopurinol y el xenón [1].

A pesar de que la adición terapéutica de melatonina podría disminuir la mortalidad y mejorar los desenlaces neurológicos [9], actualmente no existe consenso sobre si se debería utilizar monoterapia con hipotermia o terapia combinada, adicionando melatonina [9-12]. Es por esta razón que se hace importante un resumen de la evidencia que permita comparar ambos tratamientos.

Mensajes clave

- No es posible establecer con claridad si la adición de melatonina disminuye la mortalidad o la probabilidad de presentar alteraciones reflejadas en la resonancia magnética cerebral, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- La adición de melatonina al uso de hipotermia en comparación a la monoterapia con hipotermia podría aumentar la probabilidad de que el examen neurológico sea normal a los seis meses, y que la cognición sea normal a los 18 meses (certeza de la evidencia baja).
- La adición de melatonina al uso de hipotermia en comparación a la monoterapia con hipotermia probablemente disminuya la probabilidad de presentar convulsiones (certeza de la evidencia moderada).

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos dos revisiones sistemáticas [9],[10], que incluyeron dos estudios primarios [13],[14], ambos ensayos aleatorizados. Esta tabla y el resumen en general están basados en ambos ensayos.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Un ensayo [13] incluyó a 30 neonatos de término con el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. El otro estudio [14] incluyó a 25 neonatos de pretérmino o término con el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.

	En ninguno de los dos ensayos [13],[14] se reportaron criterios de exclusión.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	<p>Ambos ensayos [13],[14] compararon el uso de melatonina y terapia con hipotermia contra el uso de monoterapia con hipotermia.</p> <p>Las dosis de melatonina utilizadas en un ensayo [13] fueron de 10 miligramos por kilogramo de peso al día por sonda orogástrica, completando cinco dosis en total.</p> <p>Las dosis de melatonina usadas en el otro ensayo [14] fueron de cinco miligramos por kilogramo de peso al día por vía endovenosa, completando tres dosis en total.</p> <p>Ambos ensayos [13],[14] utilizaron hipotermia manual controlada con ice packs durante tres días, tanto para el grupo intervención como para el grupo control.</p>
Qué tipo de desenlaces midieron	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Normalidad del examen neurológico a los seis meses • Retraso del neurodesarrollo a los seis y 18 meses • Convulsiones • Alteraciones en resonancia magnética cerebral <p>El seguimiento de un ensayo [13] fue de seis meses, mientras que el seguimiento del otro estudio [14] fue de 18 meses.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la adición de melatonina a terapia con hipotermia para encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal está basada en dos ensayos [13-14] que incluyeron 55 pacientes. Ambos ensayos [13-14] midieron la mortalidad, presencia de convulsiones y alteraciones en resonancia magnética cerebral. Un ensayo [13] midió la normalidad en el examen neurológico a los seis meses, mientras que el otro ensayo [14] evaluó el neurodesarrollo a los seis y 18 meses. Ninguno de los ensayos reportó la presencia de efectos adversos clínicos.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es posible establecer con claridad si la adición de melatonina a la terapia con hipotermia en comparación a la monoterapia con hipotermia disminuye la mortalidad, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si la adición de melatonina a la terapia con hipotermia en comparación a la monoterapia con hipotermia disminuye la probabilidad de presentar alteraciones reflejadas en la resonancia magnética cerebral, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- La adición de melatonina al uso de hipotermia en comparación a la monoterapia con hipotermia podría aumentar la probabilidad de que el examen neurológico sea normal a los seis meses (certeza de la evidencia baja).
- La adición de melatonina al uso de hipotermia en comparación a la monoterapia con hipotermia podría aumentar la probabilidad de que la cognición sea normal a los 18 meses (certeza de la evidencia baja).
- La adición de melatonina al uso de hipotermia en comparación a la monoterapia con hipotermia probablemente disminuya la probabilidad de presentar convulsiones (certeza de la evidencia moderada).

Adición de melatonina a terapia con hipotermia en comparación a monoterapia con hipotermia en encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal				
Pacientes	Pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal			
Intervención	Adición de melatonina a terapia con hipotermia			
Comparación	Monoterapia con hipotermia			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN Melatonina	CON Melatonina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	179 por 1000	77 por 1000	RR 0,43 (0,08 a 2,23)	⊕○○○ ^I Muy baja
	Diferencia: 102 menos (Margen de error: de 164 menos a 220 más)			
Normalidad de examen neurológico a los seis meses**	273 por 1000	715 por 1000	RR 2,62 (0,94 a 7,27)	⊕⊕○○ ^{II} Baja
	Diferencia: 442 más (Margen de error: de 16 menos a 1710 más)			
Neurodesarrollo a los 18 meses***	En un ensayo [14] se observó un aumento significativo de la puntuación en el <i>composite cognitive score</i> en el grupo intervención comparado con el grupo control, sin describir su magnitud. No se observaron diferencias significativas en los otros componentes del neurodesarrollo. En el otro ensayo [13] este desenlace no fue medido ni reportado.		-	⊕⊕○○ ^{II} Baja
Convulsiones†	375 por 1000	139 por 1000	RR 0,37 (0,14 a 0,99)	⊕⊕⊕○ ^{III} Moderada
	Diferencia: 236 menos (Margen de error: 323 a 4 menos)			
Alteraciones en Resonancia Magnética de cerebro††	En ninguno de los dos estudios [13-14] se observaron diferencias significativas en los porcentajes de alteraciones en la sustancia gris ni ganglios basales en el grupo intervención comparado con el grupo control. En un ensayo [13] se observó un menor porcentaje de alteraciones de la sustancia blanca en el grupo intervención, comparado con el grupo control: cero de 14 pacientes versus cuatro de 11 pacientes, respectivamente (riesgo relativo: 0,9; intervalo de confianza 95%: 0,01 a 1,49); mientras que en el otro estudio [14] se menciona que no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos, sin describir las frecuencias ni porcentajes de cada grupo.		-	⊕○○○ ^I Muy baja
Efectos adversos	El desenlace clínico de efectos adversos no fue reportado.		-	-

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos/promedio SIN Melatonina están basados en los riesgos/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio CON Melatonina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).

** El desenlace "examen neurológico" fue medido mediante la realización de una evaluación clínica neurológica, sumado a la utilización de la escala *Denver Developmental Screening Test II* (DDST-II) [15]. Esta escala incluye la evaluación de cuatro categorías principales (motor grueso, motor fino adaptativo, lenguaje y personal-social) mediante múltiples ítems o 'tareas'. Se considera como "anormal" una prueba con al menos una categoría con al menos dos fallos en las 'tareas', y como "dudosa" una prueba con al menos dos categorías con un solo fallo en alguna 'tarea'.

*** El desenlace "neurodesarrollo" fue medido utilizando la escala *Bayley III* [16], en la cual se mide nivel cognitivo, lenguaje, motor, adaptativo y socio-emocional. A su vez, algunas de estas áreas se encuentran divididas en subtests, como es el caso del área motora: motor fino y motor grueso. En esta escala, la puntuación media estandarizada es 100 (desviación estándar de 15); las puntuaciones inferiores a 85 indican un deterioro leve e inferiores a 70 indican un deterioro moderado o grave. El *Cognitive Composite Score* corresponde al puntaje obtenido en el área cognitiva de la escala. También se utilizaron el *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) y la *Tardieu Scale* [17].

† El desenlace "convulsiones" fue medido por electroencefalograma de 16 canales, de montaje bipolar, en posición 10/20, considerando como anomalías paroxismos de más de 10 segundos de duración, en ausencia de artefactos.

†† En el desenlace "alteraciones en resonancia magnética de cerebro" se evaluó el brazo posterior de la cápsula interna (PLIC), los ganglios basales y tálamos. Las anomalías se clasificaron como (1) leves, si existían lesiones focales involucrando los núcleos lentiformes posteriores o los núcleos ventrolaterales de los tálamos y (2) moderada-grave, si había afectación del PLIC o existían anomalías generalizadas en los tálamos y/o en todas las regiones de los ganglios basales. Las imágenes de la sustancia blanca se clasificaron como (1) normal/mínima, lo que indica que no hubo anomalías o sólo lesiones mínimas que afectan a un pequeño foco; o (2) moderado-grave, si hubo lesiones de mayor tamaño, con afectación de áreas subcorticales o con presencia de hemorragia, infartos y/o pérdida de diferenciación de materia gris/blanca [18]. La resonancia magnética fue realizada durante la primera semana de vida en un ensayo [14], mientras que en el otro ensayo [13] fue realizada a las dos semanas de vida. En ambos ensayos [13-14] se compararon los porcentajes de alteraciones en el grupo control e intervención, considerando la sustancia gris, ganglios basales y sustancia blanca.
No se realizó meta-análisis de los datos debido a que las revisiones sistemáticas incluidas en el presente estudio sólo reportan las frecuencias de alteraciones en la sustancia blanca de un estudio.

^I Se disminuyeron tres niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión. En el desenlace mortalidad, los límites del intervalo de confianza son amplios, favoreciendo una terapia u otra en cada límite del intervalo de confianza.
^{II} Se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión y riesgo de sesgo. En el desenlace examen neurológico normal a los 6 meses, los límites del intervalo de confianza van desde un valor cercano al de no efecto a uno que favorece el uso de terapia combinada.
^{III} Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido al riesgo de sesgo.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

La evidencia presentada aplica a pacientes con el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal que no hayan recibido tratamiento para esta patología.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se incluyeron los desenlaces mortalidad, examen neurológico normal a los seis meses y neurodesarrollo adecuado a los 18 meses, dado que son los desenlaces más importantes para los pacientes y sus tratantes según los autores de esta revisión.

Se evaluaron los desenlaces convulsiones y alteraciones en resonancia magnética cerebral, a pesar de ser desenlaces secundarios, ya que se asocian a una peor respuesta al tratamiento y peor pronóstico neurológico a mediano y largo plazo.

Los desenlaces incluidos en el resumen son aquellos considerados relevantes para la toma de decisiones por los autores, los cuales coinciden con aquellos reportados por las revisiones sistemáticas incluidas.

Balance daño/beneficio y certeza de la evidencia

Al comparar los beneficios y los riesgos entre ambas terapias, no es posible establecer con claridad si el tratamiento combinado disminuye la mortalidad o la probabilidad de presentar alteraciones reflejadas en la resonancia magnética cerebral, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja. Además, el uso de melatonina podría aumentar la probabilidad de que el examen neurológico sea normal a los seis meses (certeza de la evidencia baja), que la cognición sea normal a los 18 meses (certeza de la evidencia baja), y probablemente disminuya la probabilidad de presentar convulsiones (certeza de la evidencia moderada).

Por otro lado, no se reportan efectos adversos asociados a la combinación de ambas terapias, en comparación a la monoterapia con hipotermia.

Sin embargo, no es posible realizar un correcto análisis del balance daño/beneficio respecto al uso de melatonina, dada la incertidumbre existente en la evidencia, por lo que

otros aspectos deben ser considerados para la toma de decisiones.

Consideraciones de recursos

Las revisiones sistemáticas incluidas no realizaron un análisis de costo-efectividad entre ambos tratamientos.

La melatonina es un fármaco con un costo bajo y amplia disponibilidad. Se encuentra en diversas presentaciones, incluyendo comprimidos de tres, cinco y 10 miligramos, así como en solución de un miligramo por mililitro para aplicación por vía endovenosa.

Por lo tanto, se hace importante un análisis de costo-efectividad entre ambas terapias.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

A pesar de que muchos tratantes están a favor del tratamiento combinado, se mantiene la incertidumbre sobre su posible superioridad en comparación a la monoterapia con hipotermia

Además, aún no se ha estudiado ni definido la vía de administración, dosis y duración ideal del tratamiento con melatonina.

Los padres de los pacientes, por su parte, dado el posible beneficio del uso de melatonina, su bajo costo y la ausencia de reportes de efectos adversos asociados a su uso, probablemente van a preferir su adición frente al tratamiento únicamente con hipotermia como monoterapia.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen están en sintonía con las dos revisiones sistemáticas incluidas [9-10] debido a que, dada la incertidumbre existente en la evidencia, no es posible establecer con claridad la superioridad de un tratamiento.

Al comparar con guías clínicas internacionales, se observa que tanto en la Sociedad Japonesa de Neonatología [11] y en la Guía de Práctica Clínica Española [12], se establece que existe controversia sobre la superioridad de la terapia combinada comparada a la monoterapia. En consecuencia, son necesarios nuevos estudios, lo que es extrapolable a los resultados de esta revisión.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad de que la futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen es alta, debido a la incertidumbre existente.

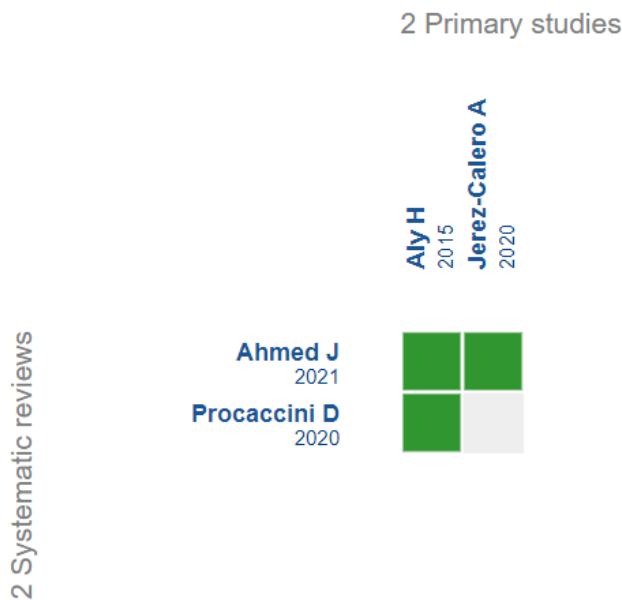
Se identificó una revisión sistemática en la plataforma PROSPERO que compara el uso de terapia combinada con la monoterapia con hipotermia para encefalopatía hipóxica neonatal que podría dar nuevas luces acerca del tema [19].

Se encontraron dos ensayos en la plataforma ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* (NIH) que comparan el uso de terapia combinada en contra de monoterapia con hipotermia para encefalopatía hipóxica neonatal [20-21]. Ambos estudios se encuentran aún en fase de reclutamiento, y podrían dar nuevas luces acerca del tema una vez concluidos.

Además, son necesarios nuevos estudios que evalúen la dosis óptima y los efectos aditivos de la melatonina en un plazo de tiempo mayor, debido a su potencial influencia en la neuromodulación posterior al evento asfíctico.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**:

[Melatonina + hipotermia versus monoterapia con hipotermia para encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal.](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí (<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>)

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Referencias

1. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. *Anales de Pediatría*. 2019 Jul;91(1):59. | CrossRef
2. Benítez PJ, Ruiz ES. Conceptos básicos para el manejo de la asfíxia perinatal y la encefalopatía hipóxica-isquémica en el neonato. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2009;76(4):174-80.
3. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and encephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
4. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010 Jun;86(6):329–38. | CrossRef
5. Shankaran S. Outcomes of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates Treated with Hypothermia. *Clinics in Perinatology*. 2014 Mar;41(1):149–59. | CrossRef
6. Alonso-Alconada D, Broad KD, Bainbridge A, Chandrasekaran M, Faulkner SD, Kerenyi Á, et al. Brain Cell Death Is Reduced With Cooling by 3.5°C to 5°C but Increased With Cooling by 8.5°C in a Piglet Asphyxia Model. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):275–8. | CrossRef

7. Roka A, Azzopardi D. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010 Jun;86(6):361–7. | CrossRef
8. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, Martínez-Ibargüen A, Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013 Apr;14(5):9379–95. | CrossRef
9. Ahmed J, Pullattayil S AK, Robertson NJ, More K. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review & meta-analysis of clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Mar;31:38–45. | CrossRef
10. Procaccini DE, Lobner K, Anton B, Kudchadkar SR. Melatonin Use in Hospitalized Children for Non-Anesthetic Indications: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2020 Jul;40(7):692–703. | CrossRef
11. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). *Brain Dev*. 2012 Feb;34(2):165–70. | CrossRef
12. Ministry of Health, Social Services and Equality of Spain. Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns. *Clinical Practice Guidelines in the Spanish NHS*. 2015. | Link
13. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015 Mar;35(3):186–91. | CrossRef
14. Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, Fernández-Marín CE, Narbona-López E, Uberos-Fernández J, et al. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Jul;21(7):647–55. | CrossRef
15. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992 Jan;89(1):91–7. | CrossRef
16. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. *PsycTESTS Dataset*. 2012. | CrossRef
17. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008 Sep; 39 (4): 214–23. | CrossRef
18. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):453–60. | CrossRef
19. Peeples E, Bechaz J. Melatonin for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Identifier CRD42016049062. *PROSPERO*. 2016. | Link
20. National Library of Medicine (U.S.). Use of Melatonin for Neuroprotection in Asphyxiated Newborns (MELPRO). Identifier NCT03806816. *ClinicalTrials.gov*. 2021. | Link
21. National Library of Medicine (U.S.). Melatonin as a Neuroprotective Therapy in Neonates With HIE Undergoing Hypothermia. Identifier NCT02621944. *ClinicalTrials.gov*. 2021. | Link
- 22.

Correspondencia a

Departamento de Neonatología
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.