

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA EN EL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

Pilar Medina Alva¹, Carmen Rosa Dávila Aliaga², Elina Mendoza Ibañez³

RESUMEN

Presentamos el primer caso de aplicación de hipotermia terapéutica en una recién nacida con diagnóstico de encefalopatía hipóxica isquémica moderada que cumplía los criterios de inclusión. Se reportan los factores de riesgo, criterios diagnósticos, evolución y monitoreo durante la hipotermia, así como el seguimiento post alta, en nuestra institución.

Palabras claves: *Encefalopatía hipóxica isquémica; hipotermia terapéutica.*

THERAPEUTIC HYPOTHERMAL IN THE TREATMENT OF HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN THE MATERNAL PERINATAL NATIONAL INSTITUTE

ABSTRACT

We present the first case of application of therapeutic hypothermia in a newborn with a diagnosis of moderate ischemic hypoxic encephalopathy with the inclusion criterias, Risk factors, diagnostic criteria, evolution and monitoring during hypothermia and the followed-up post-discharge, are reported in our institution.

Keywords: *Hypoxic-Ischemic Encephalopath; Hypothermia therapeutic*

INTRODUCCIÓN

La agresión asfíctica alrededor del nacimiento y su correlato clínico, la encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI), moderada o grave, afectan aproximadamente a cerca de 1 de cada 1.000 recién nacidos a término o casi término en países desarrollados^{1,2}. En países de bajos recursos esta condición es más frecuente (5-10/1000). La letalidad de la Asfixia perinatal severa puede ser tan elevada como 75% y las secuelas neurológicas a largo plazo en los supervivientes alcanzan entre un 60% y un 100%³. En nuestro medio la frecuencia de EHI es de 1 a 1,5 por 1000 recién nacidos vivos (Fuente: Oficina de Estadística e Informática – Instituto Nacional Materno perinatal). Esto significa que aproximadamente cada año en nuestra Institución, 20 a 30 recién nacidos presentarán, inmediatamente tras el nacimiento, un estado caracterizado por dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteración para despertar y mantener la vigilia, alteración de actividad motora, tono muscular, reflejos, y con frecuencia, convulsiones.

Durante todo el siglo XX la EHI ha adolecido de intervenciones terapéuticas específicas, pero la demostración de que la hipotermia terapéutica es una terapia eficaz y segura ha conducido a que sea actualmente la terapia estándar para esta patología⁴. Este reporte comenta, el inicio de esta novedosa intervención neuroprotectora, en nuestra

Institución, que constituye la más relevante incorporación al arsenal terapéutico pediátrico del último lustro y abre el camino a la terapia neuroprotectora específica para el daño hipóxico-isquémico.

La hipotermia moderada sostenida (terapéutica), cuando es iniciada en las primeras 6 h de vida, reduce la prevalencia de muerte-discapacidad asociada a la EHI moderada-grave y aumenta el número de niños que sobreviven con función neurológica normal^{5,6}. La hipotermia terapéutica se asocia con una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia con función neurológica normal y una reducción en: Discapacidad mayor, discapacidad del desarrollo neurológico, incluida parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, ceguera, riesgo de muerte a los 18 meses. El número de pacientes con EHI que precisan ser tratados para prevenir un caso de muerte o discapacidad está en un rango de 6 a 9 pacientes⁷⁻⁹.

La hipotermia terapéutica es una intervención standard y eficaz cuando se aplica en unidades de tercer nivel y se siguen protocolos estrictos de enfriamiento, recalentamiento y monitoreo estricto del paciente^{1,4,10-12}.

Ofrecer esta intervención terapéutica requiere de un importante esfuerzo de coordinación entre todo el equipo multidisciplinario que participa en la atención de estos recién nacidos.

¹ Médico Neuropediatra del Instituto Nacional Materno Perinatal, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Cayetano Heredia. Lima-Perú.

² Médico Pediatra Neonatólogo. Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención del Instituto Nacional Materno Perinatal. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada San Juan Bautista- Docente de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional Federico Villareal. Lima-Perú.

³ Médico Pediatra Neonatólogo. Jefa del Servicio de UCIN del Instituto Nacional Materno Perinatal. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada San Juan Bautista. Lima-Perú.

REPORTE DE CASO

Bebé hija de madre de 29 años, procedente de Lurín, controlada. No reporta complicaciones en la gestación. Bradicardia fetal durante labor de parto, nacimiento por cesárea con anestesia general. Líquido amniótico y placenta normales.

Nació a las 8:58 am, peso 3250 gr, perímetro cefálico 34 cm, edad gestacional 37 semanas. Apgar al minuto 1 y al quinto minuto 4. Requirió reanimación e intubación en sala de operaciones. Ingresó a Unidad de Cuidados Intensivo (UCI) neonatal intubada, con ventilación a presión positiva. Se tomaron gases arteriales dentro de la primera hora de vida, encontrándose acidosis metabólica severa (pH 6.85, Exceso de Base -20.6) e hiperlactacidemia (lactato 14.8). Al ingreso a UCI, paciente encefalopático. La evaluación neurológica mostró un bebé letárgico, con hipotonía global, normorreflexia, muy tremorosa. Los reflejos primitivos de prensión palmar y plantar débiles, reflejo de Moro ausente. Pupilas de 4 mm, adecuada reactividad a la luz. Fontanela anterior normotensa y patrón respiratorio irregular. No convulsiones. Se colocó puntaje de 16 en escala de Thompson. Se verificó cumplimiento de criterios de inclusión del protocolo de enfriamiento de la institución (Tabla 1) y se decidió inicio de hipotermia.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para hipotermia terapéutica

Protocolo de admisión – hipotermia terapéutica Instituto Nacional Materno Perinatal
<p>Criterios generales de inclusión</p> <p>Para poder ser considerado candidato para enfriamiento terapéutico, el recién nacido debe cumplir los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> Edad gestacional mayor o igual a 35 semanas Tiempo de vida menor de 6 horas Peso al nacer mayor o igual a 2000 gramos Consentimiento informado de los padres Signos clínicos de encefalopatía moderada o severa (usar escala de Thompson)
<p>Criterios específicos de inclusión</p> <p>El paciente debe tener dos o más de los siguientes criterios específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia de evento perinatal agudo (evento centinela) (Ver anexo B). Estos eventos incrementan significativamente el riesgo de EHI, pero están presentes en 15-20% de los pacientes con encefalopatía neonatal. - Puntaje de Apgar menor o igual a 3 a los 5 minutos de vida. - Necesidad de ventilación asistida por más de 10 minutos o necesidad de reanimación cardiopulmonar - Gases arteriales de cordón o de la primera hora de vida con pH menor o igual a 7.0 y/o exceso de bases menor o igual a -10.
<p>Criterios de exclusión</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacientes con malformaciones mayores o sospecha de cromosomopatías Pacientes con microcefalia al nacer Pacientes con hemorragia aguda Corioamnionitis clínica o sepsis al ingreso Pacientes en condición de gravedad extrema o moribundos



Figura 1. Paciente con manta de hipotermia y sensores de temperatura superficial (piel) y central (esófago).

Inició enfriamiento a las 4 h 15 minutos de vida, usando un equipo de enfriamiento corporal servocontrolado que permitió realizar esta terapia de forma eficiente y segura (Figura 1).

La temperatura central objetivo fue 33,5°C, vigilada usando sensor esofágico. Sedación con morfina y recibiendo bolo de fenobarbital por evidencia de crisis sutiles. La ecografía cerebral al ingreso no mostró lesiones, el índice de resistencia de arterias cerebrales anteriores fue 0,48 (VN 0,5-0,8).

Durante las 72 horas de duración del proceso de enfriamiento la paciente presentó bradicardia (70 - 100 latidos por minuto), variabilidad en la presión arterial y poliuria requiriendo soporte inotrópico con dopamina y dobutamina; además coagulopatía, hiperglicemia e hiponatremia, que respondieron al manejo médico (Figura 2). No trombocitopenia, disfunción hepática o renal. El score



Figura 2. Equipos de monitorización para el paciente en hipotermia: ecógrafo cerebral, equipo de enfriamiento con manta, monitores de funciones vitales y electroencefalograma.



Figura 3. RMN cerebral en el día 16 de vida. Secuencia FLAIR que muestra hiperseñal en tronco cerebral y ganglios basales.

de Thompson durante el enfriamiento varió entre 14 y 17 puntos, y la temperatura central en rango de $33,5 \pm 0,2$ °C. Completadas las 72 horas se procedió a recalentamiento, durante 7 horas sin intercurencias.

Se realizó una resonancia magnética cerebral a los 16 días de vida, la cual mostró leve incremento de señal en T2 en sustancia blanca de ambos hemisferios a predominio parietal y frontal, con alteración de señal en ambos tálamos, núcleos caudados, núcleos lenticulares, cápsulas internas y discreta alteración de señal a nivel de protuberancia (Figura 3). El electroencefalograma (día 25 de vida) no mostró actividad epileptiforme. La histología de la placenta mostró corioamnionitis y funisitis.

Permaneció en ventilación mecánica 9 días, con recuperación progresiva de la alimentación enteral y el reflejo de succión. Se retiró fenobarbital el día 7 de vida. Inició fisioterapia al final de la segunda semana de vida, la cual continúa hasta la actualidad. Salió de alta después de 4 semanas de hospitalización. En el control ambulatorio a los dos meses de vida presenta retraso leve del desarrollo psicomotor y alteración moderada del tono muscular.

DISCUSIÓN

El enfriamiento terapéutico es una estrategia neuroprotectora destinada a bloquear los mecanismos moleculares de lesión neuronal en la EHI, y reducir la morbilidad neurológica en el largo plazo. Los mecanismos de acción de la hipotermia incluyen reducción del metabolismo cerebral, estabilización de la barrera hematoencefálica, inhibición de liberación de glutamato y óxido nítrico, reducción selectiva de apoptosis y supresión

de activación microglial^{13,14,15,16}. La hipotermia se debe aplicar durante un período de 72 horas y con temperatura objetivo de 33.5°C. La evidencia ha demostrado que el enfriamiento terapéutico es beneficioso, si se inicia dentro de las primeras seis horas de vida y más aún si es dentro de las 3 horas de vida¹⁷.

Esta intervención requiere estricto monitoreo y registro de funciones vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura central y de superficie, presión arterial, saturación parcial de oxígeno), para lo cual se debe contar con un equipo de profesionales médicos y de enfermería capacitados en evaluación continua de estos recién nacidos. Es necesaria además la vigilancia continua del estado neurológico, para lo cual utilizamos la escala de Thompson, que incluye nueve ítems de fácil evaluación por parte del personal de salud.

Las complicaciones más frecuentes de la hipotermia son bradicardia sinusal y plaquetopenia. Debe tenerse especial precaución para evitar hipocarbiamia e hipercarbiamia en las primeras 24 horas, e hiperglicemia ó hipoglicemia, pues estas condiciones pueden ensombrecer el pronóstico.

Esta es la primera experiencia con enfriamiento terapéutico en un recién nacido con EHI moderada. El procedimiento fue llevado a cabo sin complicaciones y bajo vigilancia estricta. Si bien se cumplieron los criterios de admisión, algunas condiciones pueden haber llevado a un resultado neurológico por debajo de lo óptimo. Entre ellos inicio de hipotermia después de 3 horas de vida, y sobre todo, hallazgo de infección a nivel placentario, demostrado con la histopatología. Existe evidencia que factores inflamatorios pueden empeorar el pronóstico de pacientes con encefalopatía, por ello es importante estudiar la placenta de toda gestante con bebé con EHI para determinar la extensión de su afectación^{18,19}. El compromiso cerebral en hipoxia-isquemia debe determinarse con estudios auxiliares como resonancia magnética cerebral, a los siete días de vida, y electroencefalograma². Los pacientes con EHI deben tener un seguimiento hasta inicio de edad escolar ya que la discapacidad puede no ser detectada hasta pasados los primeros años de vida.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Alix A, Martínez M. Incidencia y Prevalencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal: necesidad de regionalizar y centralizar los programas de hipotermia moderada sostenida en el recién nacido con EHI. *An Pediatr (Barc)*. 2009.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. *Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía*

- Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); España 2015.
3. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal – Bogota Colombia 2013 Guía No. 07.
 4. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(5): 341e1-20.
 5. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al; China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010; 157(3): 367-72.
 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 Pediatrics*. 2007; 7: 302009
 7. Queensland Clinical Guidelines Hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE) Australia. August 2017
 8. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; Issue 1 .
 9. Tagin M, Woolcott C, Vincer M, Whyte R, Stinson D. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. York: University of York Centre for Reviews and Dissemination; 2014.
 10. Jacobs SE., Morley CJ., Inder TE., Stewart MJ., Smith KR., McNamara PJ., et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165(8): 692-700.
 11. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R; neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics*. 2010; 126(4): e771-8.
 12. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(10): 951-8.
 13. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal Ped Neonatal Ind Med* .2014, 3(2): e030269
 14. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Asfixia Neonatal. Secretaría de Salud. Méx co. 2011.
 15. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en salud. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. GENETEC; 2017
 16. Edwards D. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: synthesis and metaanalysis of trial data. *BMJ*. 2010; 340: c363
 17. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, Jain A, Cairns P, Harding D, Sabir H. Time Is Brain: Starting Therapeutic Hypothermia within Three Hours after Birth Improves Motor Outcome in Asphyxiated Newborns. *Neonatology*. 2013; 104:228-33
 18. Thompson CM, et al. The value of a scoring system for hypoxic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* .1997; 86(7): 757-761.
 19. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2011; 4(11): 10.
 20. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol*. 2017; S1875-9572 (17): 30175-4
 21. Harteman J, Nikkels P, Benders M, Kwee A, Groenendaal F, de Vries L. Placental pathology in full term infants with hypoxic ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *J Pediatr*.2013;163:968-75.

Correspondencia: Carmen Rosa Dávila Jr. Santa Rosa 941-Lima 1
 Correo electrónico: davilacarmen@hotmail.com