

**HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EXITOSA EN UNA RECIÉN NACIDA
CON ENCEFALOPATÍA NEONATAL SECUNDARIA
A HIPOXIA ISQUÉMICA. REPORTE DE CASO**

**SUCCESSFUL THERAPEUTIC HYPOTHERMIA INTERVENTION
IN A NEWBORN WITH HYPOXIC-ISCHEMIC
ENCEPHALOPATHY. CASE REPORT**

Carlos Fonseca*, Henry Barreto*, Hernán Manotas*, Linda Esquivel*

RESUMEN

La Encefalopatía neonatal secundaria a la hipoxia isquémica (EHI) severa y moderada es una enfermedad con alto riesgo de mortalidad y morbilidad. La hipotermia es una terapia neuroprotectora que tiene utilidad para mejorar el pronóstico de los recién nacidos a término con EHI moderada y severa. Se reporta un caso de un recién nacido a término con asfixia perinatal severa en Neiva, Huila, a quien se le realizó hipotermia terapéutica. Una evaluación neurológica de la paciente, tres meses después del tratamiento, mostró el tono y la succión adecuados. En este caso, el protocolo empleado de hipotermia fue una medida exitosa para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica con efecto preventivo en el daño neurológico.

Palabras clave: *Hipotermia inducida, Hipoxia encefálica, Isquemia encefálica, Recién nacido (DeCs).*

ABSTRACT

Perinatal encephalopathy hypoxic-ischemic (HIE) moderate-severe is a disease with a high risk of mortality and morbidity. Hypothermia is a neuroprotective therapy useful improving the prognosis in term newborns with HIE. This is a case report at Neiva Huila of a newborn who suffered severe perinatal HIE and got hypothermia therapy. Neurological evaluation, three months after treatment, showed an adequate tone and suction. In this case, hypothermia therapy was an effective measure for treatment of HIE, it could decrease mortality and neurological damage.

Keywords: *Hypothermia Induced, Brain Hypoxia, Brain Ischemia, Newborn (MeSH).*

Historia del artículo:

Fecha de recepción: 21/01/2015

Fecha de aceptación: 10/06/2016

* Unidad de cuidados intensivos neonatales, Hospital Universitario Hernando Moncaleano, Neiva, Colombia.

Correspondencia: Hernán Manotas, Unidad de cuidados intensivos Neonatales, Hospital Universitario Hernando Moncaleano, Neiva, Colombia. Correo electrónico: h_manotas@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipotermia terapéutica es una intervención segura y efectiva para disminuir la muerte y las secuelas en el neurodesarrollo como la parálisis cerebral en los pacientes con encefalopatía hipoxico-isquémica moderada y severa; de esta forma se mejora el pronóstico de los recién nacidos a término en que se ha realizado esta intervención (1-3).

La EHI neonatal moderada y severa se produce en cinco de mil recién nacidos a término; en nuestro medio local no hay reporte sobre la prevalencia de esta enfermedad ni de sus secuelas pero, a nivel mundial, tiene un riesgo de muerte del 85%. Venticinco por ciento de los afectados, pueden tener parálisis cerebral (PC) o alguna alteración del neurodesarrollo, por eso la importancia de utilizar medidas que han demostrado ser efectivas y seguras como la hipotermia terapéutica (2-3).

Presentación del caso

Se trata de una recién nacida a término, hija de primigestante con embarazo controlado con pruebas de TORCHS negativo, con trabajo de parto con expulsivo prolongado, instrumentado, APGAR 2 al 1 minuto, 2 a los 5 minutos, y 4 a los 10 minutos. Con estos antecedentes y hallazgos se decidió realizar intubación orotraqueal y trasladar a la unidad de cuidados intensivos. Al examen físico presentaba hipotonía generalizada, hipoactividad, pupilas con miosis, ausencia de reflejo de moro, y presentó dos episodios de movimientos tónicoclónicos generalizados que requirió manejo con fenobarbital. Los gases de cordón umbilical arterial mostraron: PH: 6.8, PCO₂: 110, PO₂:14, HCO₃: 15, BE: -17, Na: 137, K: 5.2, Ca: 1.3, Lactato: 11.5. Se diagnosticó encefalopatía hipóxico isquémica, Sarnat grado II; se realizó el protocolo de hipotermia con enfriamiento corporal total con bolsas de gel refrigeradas alrededor del cuerpo para obtener la temperatura 33° y 34° grados centígrados con control de temperatura rectal cada 30

minutos, intervención basada en el estudio multicéntrico realizado en Australia, Estados Unidos y Canadá, por un periodo de 72 horas con posterior recalentamiento, aumentando 0.5 grados centígrados cada hora hasta obtener temperatura de 37 grados centígrados. Los detalles de la intervención pueden encontrarse en el estudio de Jacobs en 2011 (4) (Figura 1).

Figura 1. La paciente con bolsas de gel refrigeradas.



En los paraclínicos de control se evidenció hiponatremia severa la cual fue manejada con solución salina hipertónica, aporte hídrico de 60 cc/kg/día y después se manejó con soporte inotrópico por tres días. Además la paciente presentó leucopenia con trombocitopenia. Por sospecha de infección bacteriana se inició tratamiento antibiótico pero fue suspendido al quinto día porque los hemocultivos fueron negativos. El protocolo de hipotermia se mantuvo por 72 horas, sin que hubiera complicaciones evidentes; posteriormente se tomó ecografía transfontanelar, ecocardiograma y resonancia magnética cerebral que no demostraron alteraciones. Posteriormente fue valorada por servicio de neuropediatría donde se encontró que la niña tenía hipertonía en miembros inferiores, que fue manejada con terapia integral, con posterior

mejoría del tono en las extremidades. La succión fue adecuada (Figura 2).

Figura 2. La paciente demuestra una adecuada succión.



La EHI moderada a severa se define como acidemia metabólica o mixta con $\text{pH} < 7$ en sangre de arteria de cordón umbilical al momento de nacer, con puntaje de APGAR < 3 a los 5 minutos, secuelas neurológicas como convulsiones, hipotonía, coma y evidencia de compromiso de múltiples órganos como son hígado, corazón, riñón o intestino; según la clasificación de Sarnat y Sarnat, esta patología puede ser leve (grado I), moderada (grado II) y severa (grado III), clasificación donde se toman en cuenta criterios clínicos como nivel de conciencia, tono muscular, postura, reflejo de moro y succión, tamaño de las pupilas, convulsiones y paraclínicos como electroencefalograma. Es importante la adecuada clasificación debido a que el beneficio de la hipotermia terapéutica solo está comprobado en la EHI moderada y severa (5).

La fisiopatología de la lesión cerebral secundaria a EHI tiene dos fases: la falla de energía primaria y secundaria. La falla de energía primaria se caracteriza por reducciones en el flujo sanguíneo cerebral y de sustratos de oxígeno como el ATP

y fosfocreatina que producen acidosis tisular, con estimulación excesiva de neurotransmisores y despolarización de la membrana, liberación de radicales libres y óxido nítrico, que interrumpen la respiración mitocondrial y conducen a la apoptosis; la falla de energía secundaria, se caracteriza por la continuación de la cascada oxidativa de excitotoxicidad, apoptosis, inflamación y niveles alterados del factor de crecimiento y de síntesis de proteínas (1, 6). La medición de CK, LDH, lactato, y ácido úrico son marcadores bioquímicos para predecir la gravedad de la EHI si se realizan en las primeras horas 6 horas (7-8).

La hipotermia es una terapia neuroprotectora porque inhibe la cascada oxidativa de excitotoxicidad, incluyendo la inhibición del aumento en el ácido láctico, glutamato, la activación de la proteasa, insuficiencia mitocondrial, y disminuye el daño de los radicales libres, peroxidación lipídica, y la inflamación. Además la hipotermia puede ser protectora de otros sistemas como el cardiovascular donde se reduce las lesiones isquémicas (5, 9). Los criterios que se deben cumplir para iniciar protocolo de hipotermia son: recién nacido con diagnóstico de EHI moderada a severa, mayor de 36 semanas y peso mayor a 1800 gramos con APGAR menor de 5 a los 10 minutos. El pH debe ser menor de 7 o tener exceso de bases mayor a 16. La intervención se debe realizar dentro de las primeras seis horas de vida (10).

DISCUSIÓN

La asfisia perinatal es una entidad devastadora para el recién nacido desde el punto de vista neurológico. Se han realizado esfuerzos para entender la fisiopatología después del proceso de asfisia perinatal y realmente hay pocas intervenciones que ayuden a prevenir o evitar que el daño neurológico avance (2). La hipotermia terapéutica es una intervención efectiva para disminuir el daño neuronal secundario después del episodio hipóxico-isquémico (3, 10).

El intervalo temporal entre la falla de energía primaria y secundaria en el recién nacido con EHI representa una fase latente que puede ser una ventana terapéutica que dura aproximadamente seis horas. Por lo tanto, es importante iniciar medidas oportunas durante ese tiempo para lograr disminuir el daño celular como se evidenció en el presente caso, donde se inició el protocolo de intervención de hipotermia terapéutica durante las primeras dos horas. El resultado fue una adecuada evolución del neurodesarrollo de la paciente en los primeros meses de vida, resultados similares a los del estudio multicéntrico de Jacobs (1, 4, 6).

La hipotermia, al reducir la tasa de consumo de oxígeno a nivel enzimático cerebral, suprime la acumulación de aminoácidos excitatorios citotóxicos, inhibe la actividad de la óxido nítrico sintetasa, disminuye los niveles de interleukina 1, disminuye la liberación de otras citoquinas citotóxicas por la microglia y

suprime la actividad de los radicales libres. De esta manera, se retarda la muerte celular por apoptosis. Por otra parte, hay disminución tanto del consumo de oxígeno en el cerebro (6%) como de utilización de energía cerebral (5.3%); se preserva la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por consiguiente disminuye la presión intracraneal (2).

En los estudios se ha reportado muerte o discapacidad en 18% que demuestra la efectividad de la utilización de la hipotermia. En 2010, una revisión de 10 ensayos clínicos aleatorizados que aportaba 767 casos, se encontró una reducción significativa del riesgo del 27% en la mortalidad y las secuelas neurológicas en el grupo intervenido con hipotermia terapéutica (RR: 0,73; IC 95%: 0,58 a 0,92) (2, 10).

El número de neonatos con EHI que necesitan tratarse para prevenir un caso de muerte o de discapacidad oscila entre 6 a 8 pacientes. Por lo tanto, es una intervención terapéutica efectiva, sin riesgo relevante para el recién nacido siempre que se utilice de acuerdo a los protocolos estrictos de enfriamiento y de recalentamiento. En este reporte de caso se utilizó protocolo de hipotermia total con bolsas de gel refrigeradas de acuerdo al estudio multicéntrico de Jacobs (10), donde la paciente presentó complicaciones que se resolvieron de forma segura y adecuada. Las complicaciones que se observaron en el mencionado estudio fueron arritmia cardíaca, isquemia miocárdica, hipotensión, coagulopatía, oliguria, hiponatremia, hipocalcemia, depresión medular y trombocitopenia, y elevación de las enzimas hepáticas. Nuestra paciente presentó hipotensión que requirió manejo con inotrópico e hiponatremia que se corrigió.

A largo plazo, se ha demostrado en recién nacidos con asfisia perinatal moderada una mejoría neurocognitiva en la edad escolar en los niños con asfisia perinatal moderada que recibieron hipotermia terapéutica. Nuestra paciente en la última evaluación neurológica a los cuatro meses, mostró un adecuado desarrollo psicomotor (12).

CONCLUSIÓN

Este reporte de caso concuerda con la evidencia encontrada en la literatura sobre la hipotermia terapéutica como intervención efectiva y segura para el tratamiento de EHI moderada y severa.

REFERENCIAS

1. Patel SD, Pierce L, Ciardiello AJ, Vannucci SJ. Neonatal encephalopathy: pre-clinical studies in neuroprotection. *Biochem Soc Trans.* 2014;42(2):564-8.
2. Shankaran S. Outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with hypothermia. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):149-59.

3. 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(1):Cd003311.
4. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. 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.
5. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S. [Follow-up of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(1):52.e1-14.
6. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):161-75.
7. Chalak LF, Sanchez PJ, Adams-Huet B, Lupton AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2014;164(3):468-74.e1.
8. Beken S, Aydin B, Dilli D, Erol S, Zenciroglu A, Okumus N. Can biochemical markers predict the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy? *Turk J Pediatr.* 2014;56(1):62-8.
9. Perez A, Ritter S, Brotschi B, Werner H, Caflisch J, Martin E, et al. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2013;163(2):454-9.
10. Thoresen M. Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J Pediatr.* 2011;158(2 Suppl):e45-9.
11. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol.* 2011;31(6):377-86.
12. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddams O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(2):140-9.