



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

“HIPOTERMIA TERAPÉUTICA, EXPERIENCIA INSTITUCIONAL”

T E S I S

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

PRESENTA

DRA. Yael Danna Domenzian Rodriguez

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del curso de Especialización en
Neonatología



DR. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ

Asesora de Tesis

DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ

Asesora Metodológica

CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

"HIPOTERMIA TERAPÉUTICA, EXPERIENCIA INSTITUCIONAL"



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ
Asesor (a) Metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Dedicatoria

Este trabajo lo dedico con todo mi amor y cariño a mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad. Muchos, si no es que todos mis logros se los debo a ustedes. Me formaron con reglas y libertades, pero al final de cuentas me motivaron para alcanzar mis metas.

A mi hermana, que sin ella, sin duda no seria la persona que soy hoy, gracias por sentar las bases de responsabilidad y deseos de superación, en ella tengo el espejo en el cual me quiero reflejar pues sus virtudes son infinitas y su gran corazón me llevan a admirarla cada día.

Gracias por siempre estar a mi lado, gracias a Dios por concederme a la mejor de las familias.

Índice

| | |
|--------------------------------|-----------|
| <u>RESUMEN.....</u> | <u>1</u> |
| <u>ABSTRACT</u> | <u>2</u> |
| <u>ANTECEDENTES</u> | <u>3</u> |
| <u>MATERIAL Y MÉTODOS.....</u> | <u>6</u> |
| <u>RESULTADOS.....</u> | <u>6</u> |
| <u>DISCUSIÓN</u> | <u>8</u> |
| <u>CONCLUSIÓN</u> | <u>13</u> |
| <u>REFERENCIAS</u> | <u>14</u> |
| <u>ANEXOS.....</u> | <u>18</u> |

Resumen

Introducción: La encefalopatía hipóxica isquémica es un síndrome de disfunción neurológica secundaria a la falta de oxigenación del cerebro alrededor del nacimiento, es una de las principales causas de defunción en el periodo neonatal además de ser una causa importante de parálisis cerebral infantil. El tratamiento con hipotermia terapéutica ha logrado disminuir la mortalidad y la discapacidad neurológica, además de que ha reportado ser un tratamiento seguro y con reacciones secundarias que no comprometen la vida de los pacientes. **Objetivo:** Conocer y describir la evolución, desenlace y complicaciones de los pacientes sometidos a Hipotermia Terapéutica en el Instituto Nacional de Perinatología de noviembre de 2013 marzo 2021. **Material y métodos:** en un periodo de 8 años (desde el inicio de su uso en esta institución), se evaluó la evolución de los pacientes sometidos a este tratamiento, las variables analizadas fueron edad gestacional, Apgar, gasometría de cordón umbilical, tiempo de calentamiento, evolución clínica a los 18 meses, resultados de ultrasonido transfontanelar al inicio y al término de la HT y complicaciones. **Resultados:** se identificaron 32 pacientes con EHI moderada o severa que fueron sometidos a HT, sin embargo, se eliminaron 4 por no acudir al seguimiento quedando 28 casos, de estos se identificaron con un evento perinatal adverso al 78%. Solo un caso inició el tratamiento después de las 6 h de vida (7 h). Todos los pacientes tuvieron gasometría con reporte de acidosis metabólica con hiperlactatemia con una media de 11.9 mmol/L. En cuanto al seguimiento, 2 pacientes tuvieron daño neurológico severo (11.1%), 5 leve (27.7%), 3 tuvieron trastornos del tono (16.6%) y 8 neurodesarrollo normal (44.4%). Hubo 10 defunciones de las cuales 3 fueron por coagulación intravascular diseminada como complicación de la hipotermia. **Conclusiones:** A pesar de la utilización de la hipotermia terapéutica, la población estudiada mostró afección neurológica de leve a severa (28%) y muerte (35%). Lo que hace necesario revisar tanto los criterios de ingreso como los de protocolo y seguimiento.

Abstract

Introduction: Hypoxic ischemic encephalopathy is a neurological dysfunction syndrome, caused by the lack of oxygenation of the brain around birth. It is one of the main causes of death in the neonatal period as well as being an important cause of infantile cerebral palsy. Treatment with therapeutic hypothermia has managed to reduce mortality and neurological disability, in addition to being a safe treatment with adverse effects that do not compromise the lives of patients. **Objective:** to know and describe the evolution, ending and complications of the patients submitted to Therapeutic Hypothermia at the National Institute of Perinatology from November of 2013 to March 2021. **Material and methods:** in a period of 8 years (from the beginning of its use in this institution), the evolution of the patients that were submitted to this treatment was evaluated, the variables analyzed were gestational age, Apgar, cord blood gas, warm-up time, clinical evolution at 18 months, results of transfontanellar ultrasound at the beginning and at the end of HT and complications. **Results:** 32 patients with moderate or severe HIE who underwent HT were identified, however, 4 were eliminated because they had been lost during follow-up, so a total of 28 cases were analyzed, of these were identified with an adverse perinatal event at 78%. Only one case started treatment after 6 h of life (7 h). All patients had blood gases with a report of metabolic acidosis with hyperlactatemia with a mean of 11.9 mmol / L. Regarding the follow-up, 2 patients had severe neurological damage (11.1%), 5 mild (27.7%), 3 had tone disorders (16.6%) and 8 normal neurodevelopment (44.4%), and there were 10 deaths of which 3 were due to disseminated intravascular coagulation as a complication of hypothermia. **Conclusions:** Despite the use of therapeutic hypothermia, the studied population showed a high rate of neurological affection from mild to severe (28%) and death (35%). What makes it necessary to review both the admission criteria and the protocol and follow-up criteria.

Antecedentes

La asfixia perinatal es un evento de hipoxia-isquemia lo suficientemente grave para desarrollar encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) Puede iniciar durante la gestación con lo que antiguamente se llamaba “sufrimiento fetal”, ahora conocido como “estado fetal no tranquilizador”. Además, se ha establecido el concepto de “evento centinela” el cual es un evento agudo durante el parto capaz de dañar al feto entre los que se incluyen desprendimiento prematuro de placenta, prolapso de cordón, ruptura uterina, etc. (1,2)

La EHI se define como un síndrome clínico de disfunción neurológica secundaria a la falta de oxigenación en el cerebro en el periodo perinatal. Es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad neurológica permanente.

Epidemiológicamente se reporta una incidencia de 1.5 con variaciones entre el 1 a 8 y 25 por cada 1000 recién nacidos en los países desarrollados y en desarrollo respectivamente, sin reporte de predominio de sexo, raza o grupos étnicos. En Latinoamérica, por ejemplo, en Colombia la prevalencia de asfixia perinatal es de 3 casos por cada 1000 RN vivos, con una mortalidad de 40% y discapacidad neurológica de 70%, mientras que en Ecuador en 2016 la asfixia perinatal ocupó el sexto lugar como causa de mortalidad infantil. En México en el 2003 se registraron 2,271,700 nacimientos y 20,806 defunciones neonatales siendo en el periodo neonatal la principal causa de muerte, con 10,277 casos (representa 49.4% de el total de las defunciones) (3,4). Por otro lado la Organización Mundial de la Salud” (OMS) estima que hasta un 25% de los recién nacidos y un 8% de todas las muertes de menores de 5 años se relacionan con asfixia alrededor del nacimiento, también comenta que cada año entre 4 y 9 millones de neonatos cumplen con criterios para el diagnostico de asfixia perinatal de los cuales 1,2 millones fallecen a consecuencia directa de esta y que una cantidad semejante tendrá consecuencias adversas a largo plazo como epilepsia, parálisis cerebral,

retraso en el desarrollo psicomotor, etc. La incidencia de la EHI es desigual a través del mundo, con las tasas más altas en los países con menos recursos. (5)

En México, 60% de la mortalidad en menores de un año ocurre en el periodo neonatal. La asfixia neonatal es una de las principales causas de mortalidad durante el primer mes de vida extrauterina y se relacionó con 49.4% de las defunciones en 2003 (6). En un estudio de un hospital privado en México se encontró que la tasa de mortalidad neonatal fue de 2.7 por cada 1000 nacidos vivos, sus principales causas de defunción fueron: enfermedad de membranas hialinas complicadas con sepsis neonatal y asfixia perinatal (7).

La encefalopatía hipóxico isquémica es la causa más común de lesión cerebral adquirida, la cual puede ocasionar la muerte o secuelas neurológicas leves o severas a largo plazo. Se estima que es responsable del 6-23% del total de recién nacidos con parálisis cerebral, esto es relevante ya que cada neonato con secuela neurológica compleja, conlleva a un alto costo en cuidados de salud en el periodo neonatal y a lo largo de la vida, pérdida de productividad y necesidad apoyo social tras la agresión hipóxico-isquémica. (8,9,10)

El diagnóstico se fundamenta con la presencia de acidosis en una muestra de cordón umbilical, es decir pH menor a 7.0, evidencia clínica de un evento perinatal adverso, Apgar a los 5 minutos menor a 5, y en la exploración física como alteraciones en el tono muscular, estado de alerta, crisis convulsivas y/o afectación multiorgánica. (11,12)

La hipotermia terapéutica (HT), consiste en disminuir la temperatura corporal de forma controlada, entre 33 y 34 grados centígrados, desde las primeras 6 hasta las 72 horas de vida, con posterior recuperación de la temperatura corporal normal de forma paulatina. LA HT, es benéfica para recién nacidos de término y pretérmino tardíos, demostrando una reducción en la mortalidad, discapacidad mayor, retraso del neurodesarrollo y aumento en el número de niños que sobreviven con función neurológica normal y solo con un 25% de desarrollo de secuelas permanentes (8,13,14). Además, esta intervención es eficaz tanto en la EHI moderada como en la grave, si bien el efecto a los 18 meses es más importante en el subgrupo de EHI moderada.

El principal mecanismo de acción parece ser la reducción del metabolismo cerebral (reducción de un 5% por cada grado centígrado de descenso). Además, actúa en otros procesos bioquímicos, celulares y moleculares que, durante la fase de fracaso energético secundario, conducen al daño tisular: (15)

- Disminución de la excitabilidad neuronal
- Reducción de la síntesis y liberación de radicales libres.
- Disminución de la peroxidación lipídica
- Disminución de la liberación de aminoácidos excitotóxicos (glutamato)
- Disminución de la actividad de la apoptosis
- Preservación de antioxidantes endógenos

Algunos ensayos clínicos han evaluado los principales desenlaces de muerte o discapacidad mayor a los 18 meses de vida, por ejemplo, en un metanálisis del 2010, con datos de 1440 pacientes, sometidos a hipotermia terapéutica encontraron disminución de la incidencia de parálisis cerebral, déficit visual severo, retraso cognitivo y psicomotor (16). Actualmente se reporta una supervivencia de pacientes con EHI con HT de 75% (17), lo que concuerda con el estudio del Hospital Español de México donde se reporta una supervivencia de 83% (3).

Tres ensayos clínicos tienen importancia especial en el análisis de la HT en la EHI y analizan un mismo resultado primario compuesto (muerte y/o secuelas): uno de ellos utiliza hipotermia cerebral selectiva (CoolCap: 0.82, IC 95%: 0.66-1.02) y los otros dos hipotermia corporal total (NICHD: 0.72, IC 95%: 0.71-0.93, y TOBY: 0.86, IC 95%: 0.68-1.07). Aunque sólo el NICHD encuentra una reducción estadísticamente significativa, la dirección del efecto benéfico es consistente en los tres estudios. El estudio TOBY, encuentra también mejoría en distintas variables secundarias neurológicas a los 18 meses de edad de los pacientes asfícticos supervivientes (10,18)

Entre los efectos secundarios mas frecuentes durante el manejo con HT están las alteraciones de la coagulación, hipertensión arterial pulmonar y acidosis grave persistente las cuales se resuelven en general sin complicaciones, sin

embargo, no se encuentra diferencia significativa con los pacientes que no recibieron HT (19).

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes sometidos a HT, bajo la modalidad de CoolCap, durante el periodo de noviembre de 2013 a marzo de 2021. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EHI sometidos a HT. Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas mayores o cromosomopatías incompatibles con la vida, se eliminaron del análisis todos los pacientes que no tuvieron seguimiento. Se localizaron los expedientes clínicos de los expedientes que fueron sometidos a HT, posteriormente se formó la base de datos de Excel para tabular los datos, y realizar análisis descriptivo, utilizando medidas de tendencia central.

Las variables utilizadas fueron la evolución neurológica, complicaciones, resultados de imagenología, edad gestacional, tiempo de HT, efectos secundarios tiempo de recalentamiento y tiempo de enfriamiento.

Resultados

Se encontraron 120 pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal, de los cuales encontramos 3 pacientes que se excluyeron por peso menor a 1800, 10 pacientes por edad gestacional menor a 35 SDG, 7 por malformaciones congénitas o cromosomopatías incompatibles con la vida, 67 por cursar con asfixia sin encefalopatía o EHI leve y 1 por presentar hemorragia intracraneana severa. Se eliminaron 4 casos más de pacientes que no acudieron a seguimiento.

De los 28 pacientes restantes encontramos un promedio de edad gestacional de $38 \text{ SDG} \pm 2.6 \text{ SDG}$, en estos casos el 75% de los pacientes eran masculinos y únicamente el 25% del sexo femenino. Fueron obtenidos por vía cesárea 18 pacientes (64%) y por parto vaginal 10 pacientes (36%)

Del total de pacientes incluidos en el estudio tuvimos 3 pacientes que fallecieron durante el tratamiento con HT debido a CID y 7 que fallecieron

posteriormente con promedio de días de vida de 7.4, 4 pacientes por choque séptico, 4 por CID y 2 por choque cardiogénico. (Tabla 1)

Los eventos perinatales adversos se observaron en 22 pacientes (78.5%), de los cuales el 46.4% correspondió a un estado fetal no tranquilizador (n=13), 14.2% a desprendimiento prematuro de placenta (n=4), 3.5% a prolapso de cordón (n=1) y distocia del trabajo de parto 14.2% (n=4). En 21.4% (n=6) no se reportó evento alguno. (Tabla 2)

El Apgar al minuto fue de 0 a 3 en 24 pacientes, de 4-6 en 4 pacientes y ninguno mayor de 7. A los 5 minutos encontramos Apgar de 0 a 3 en 3 casos, de 4-6 en 17 casos y de mas de 7 en 8 casos. En total 19 recién nacidos requirieron reanimación por mas de 10 minutos.

A todos los recién nacidos que se consideraron para iniciar hipotermia terapéutica se les tomó una gasometría de cordón umbilical, en la cual el 100% de los pacientes curso con acidosis metabólica, la media del pH fue de 6.9 ± 0.17 y CO_2 75.2 ± 40.05 . En cuanto al déficit de bases se encontró que 97% de los pacientes contaron con un déficit de bases mayor 12. El promedio del lactato fue de 11.9 mmol/L. (Tabla 3)

De acuerdo a la valoración de Sarnat se clasificó a los pacientes con EHI moderada en el 78.5% de los casos y severa en el 21,4%. Iniciaron HT con CoolCap en las primeras 6 h de vida y solo uno a las 7 h.

Se alcanzó temperatura mínima promedio de $33.5^{\circ}C$, aunque 4 pacientes con llegaron hasta $32^{\circ}C$, $32.8^{\circ}C$ y $32.9^{\circ}C$, en los que únicamente se ajustó la temperatura meta en el dispositivo.

Se completaron las 72 h de tratamiento en 25 casos pues hubo 3 defunciones durante el mismo. Entre los efectos causados por la hipotermia se encontraron: coagulopatías en 19 pacientes (59%), alteraciones electrolíticas en 17 pacientes (53%), principalmente del potasio 10 pacientes con hipokalemia (31%), lesión renal aguda en 10 casos (31%), bradicardia, reportada en 22% de los pacientes (n=7), y 2 casos con lesiones dérmicas asociadas. Las 3 defunciones fueron por CID y en todas se suspendió la HT. Doce pacientes tuvieron USG transfontanelar (USGTF) inicial, de los cuales tuvieron hallazgos normales 9 (75%) y 3 anormal (25%). De

seguimiento 21 pacientes tuvieron USGTF, 15 fueron normales (71.4%) y 6 anormales (28.5%) en los cuales las principales lesiones fueron: HIV GI 2 casos, HIV GIII 1, hemorragia subaracnoidea 1, isquemia 1 y edema cerebral 1. Seis pacientes no contaron con control ultrasonográfico, ni antes ni después de la HT. (Tabla 4).

Con respecto a la evolución neurológica de los pacientes, al momento de la consulta en seguimiento pediátrico, se reportó un total de 2 pacientes con daño neurológico severo (11.1%), 5 leve (27.7%), 3 tuvieron trastornos del tono (16.6%) y 8 neurodesarrollo normal (44.4%). (Tabla 5)

Hubo 10 defunciones de las cuales 3 fueron por coagulación intravascular diseminada como complicación de la hipotermia.

Discusión

En relación al predominio del sexo masculino entre los pacientes afectados, de acuerdo a la literatura, encontramos preferencia por el género masculino, reportando 75% en nuestro estudio y 80% en los estudios realizados por la Universidad de Duke y el Hospital Español de México (3,18). Sin embargo, otros estudios epidemiológicos reportan que no existen diferencias significativas entre sexos, razas o grupos étnicos (20,21).

En cuanto a la edad gestacional obtuvimos una media de 38 SDG + 2.6 SDG similar a lo reportado por la universidad de Duke con una edad gestacional de 35-39 semanas (19,22). Según lo reportado en el estudio realizado en Buenos Aires se encontró como factor de riesgo una edad gestacional de 41 semanas, lo cual no se corroboró en este estudio pues solo hubo 1 paciente con esa edad gestacional.

De los eventos perinatales adversos, la mayoría cursó con estado fetal no tranquilizador (46.4%), sin embargo, no concuerda con lo reportado ya que otros estudios reportan 6.7% de los casos. Las distocias del parto se reportan en el 20% en la literatura, en la población de este estudio solo fue del 14.6%. A nivel internacional se reportan causas desconocidas en el 3.8% de los casos vs 21.4% de nuestra población. En el 69% de casos se identifica el evento perinatal adverso lo cual concuerda con nuestros hallazgos, ya que en el 75% de los casos estudiados se identificó la causa identificada. (Tabla 2)

La valoración de Apgar es un criterio de inclusión, referido como un Apgar menor de 5 a los 5 o 10 minutos, El Apgar al minuto fue de 0 a 3 en 24 pacientes, de 4-6 en 4 pacientes y ninguno mayor de 7. A los 5 minutos encontramos Apgar de 0 a 3 en 3 casos, de 4 a 6 en 17 casos y de mas de 7 en 8 casos. Requirieron reanimación por mas de 10 minutos 19 recién nacidos. En relación con el estudio realizado por Patrón-Chi, et al, donde se evaluaron 10 pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría, se encontró que el Apgar de los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica fluctuó entre 1 y 8, el 60% de los participantes tuvo Apgar de 4 o superior a los 5 minutos de vida extrauterina (6), lo cual es concordante con nuestro estudio. En un estudio realizado por Nelson en el 2012, con 4164 recién nacidos con diagnostico probable de encefalopatía hipóxico isquémica encontró que el 49.4% de los pacientes recibió una calificación de Apgar menor o igual a 6 a los 5 minutos de vida extrauterina, sin embargo en el presente estudio el porcentaje de pacientes con esta calificación es mucho mayor (71.4%) (23).

En relación a la gasometría de cordón umbilical los pacientes, mantuvieron una PaCO₂ de 80.1 ± 40.05 . No se encontraron reportes del efecto o relación que tiene el CO₂ en pacientes con encefalopatía, pero consideramos que se debe tener un manejo estricto ya que la hiperoxia y la hipocapnia en la primera hora de vida son complicaciones frecuentes en la asistencia inicial de pacientes con depresión neonatal severa, y que por otro lado se debe evitar la hipocarbica grave o moderada sostenida ya que según estudios clínicos en otras patologías del sistema nervioso central podría asociarse con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave. (24)

En lo referente al lactato la media de la población de este estudio fue de 11.9 mmol/L, lo que difiere a lo reportado por el estudio del INP realizado por Patron-Chi et al en 2018 que fue de 7.09 mmol/L (Tabla 4).

De acuerdo a la valoración de Sarnat se clasificó a los pacientes con EHI moderada en el 78.5% de los casos y severa en el 21,4%. con lo que obtuvimos una proporción de 3.5:1. En Reino Unido 67% de los centros con HT también inician hipotermia a los bebés con encefalopatía leve por tiempos menores, y dejan solo 72 horas a los recién nacidos con encefalopatía moderada o severa, aunque el

enfriamiento en menos de 24 horas se ha relacionado con daño cerebral residual (25), sin embargo en nuestra institución solo se indica tratamiento a los casos moderados y severos.

Todos los protocolos utilizados indican el inicio de la HT en un periodo no mayor a 6 horas, en este estudio encontramos una media ingreso de 4.8 horas, como esta descrito la HT ofrece la mayor neuroprotección cuando se inicia inmediatamente después de la hipoxia isquemia, siempre durante el periodo de ventana de las primeras 6 horas, pero es posible que la duración de este periodo de ventana terapéutica sea menor a mayor gravedad de la agresión (26). Datos clínicos en recién nacidos demuestran que el momento en el que se inicia la HT se correlaciona con los desenlaces, siendo preferiblemente iniciarla en las primeras 3 horas de vida, lo que ocurrió en nuestra serie únicamente con el 25% de los pacientes (n=8), pero ni en el ensayo clínico NICHD ni en el TOBY, la edad en horas en el momento de la aleatorización ni la edad en horas en el momento de iniciar el enfriamiento dentro de las 6 primeras horas, tuvieron impacto en la evolución a los 18 meses (12,27,28). Se desconoce si el enfriamiento después de las seis horas puede aún ser eficiente, pero en estudios con modelo experimental no hay efecto neuroprotector cuando el enfriamiento es más tardío (5,29,30). Hay otros estudios como el de Jia W, et al quienes reportan que el inicio de la HT entre las 6 y 12 horas en los recién nacidos con EHI moderada aun tendría un efecto protector, no así en aquellos con EHI grave. (28). Otro estudio reporta un rebote en la actividad epileptiforme en corderos e incremento de la presión intracraneal en adultos con infartos cuando la hipotermia se ha interrumpido antes de las 72 horas. (10). En modelos preclínicos un enfriamiento más corto, durante 48 horas, se ha asociado con el deterioro progresivo durante la fase de recalentamiento y los hallazgos histológicos sugirieron reactivación del proceso inflamatorio asociado a la agresión y al recalentamiento (27,31), por lo que la indicación en el INPer es completar 72 h de tratamiento a menos que se presente una complicación grave que comprometa la vida del paciente (3 casos del presente estudio).

Idealmente se tiene que realizar una resonancia magnética los primeros días de vida, posterior al tratamiento con HT ya que se ha demostrado que los neonatos

con EHI grave muestran durante los primeros días tras la agresión un incremento difuso y generalmente homogéneo de la ecogenicidad del parénquima cerebral y la presencia de los ventrículos colapsados, hallazgos que probablemente representen edema cerebral (32). Sin embargo, en nuestra institución no contamos con ese servicio por lo que la realización de este estudio de imagen se realizó tiempo posterior al tratamiento y no en todos los pacientes. El ultrasonido transfontanelar permite evaluar el tamaño de los ventrículos laterales, la ecogenicidad del parénquima cerebral y el flujo sanguíneo cerebral que son útiles para el diagnóstico precoz de EHI y ayuda a predecir la presencia de trastornos neurológicos (33). En nuestro estudio se evaluó por medio de USGTF, de forma inicial se le realizó a 12 pacientes, de los cuales fueron normales en 9 (75%) y 3 anormales (25%). De seguimiento 21 pacientes tuvieron USGTF, 15 fueron normales (71.4%) y 6 anormales (28.5%), las lesiones fueron: HIV GI 2 casos, HIV GIII 1, hemorragia subaracnoidea 1, isquemia 1 y edema cerebral 1. Seis pacientes no tuvieron ultrasonido antes ni después de la HT. El USGTF brinda la ventaja de que no es invasivo, generalmente esta disponible y cuenta con una sensibilidad de 91% y una especificidad de 81% para hemorragias locales y dilatación ventricular. Tiene la desventaja de no ser sensible al identificar la mayoría de anomalías en sustancia blanca, las cuales se detectarían idealmente y mayormente por RM (31,32). El estudio de Buenos Aires comenta que previamente se consideraba de menor valor pronóstico y diagnóstico hasta que estudios recientes han demostrado hallazgos ecográficos anormales en parénquima cerebral en un 46% de los RN con EHI leve, 97% de las EHI moderadas y 100% de las EHI graves.

Según la universidad de Duke, los efectos secundarios observados durante las 72 horas del periodo de hipotermia fueron a nivel cardiovascular (bradicardia) y a nivel hematológico (plaquetopenia, prolongación del TP y TPT) sin manifestaciones que llevaran a realizar un tratamiento específico o a poner en riesgo la vida del paciente (18,32). En la población estudiada el 81% presentó algún efecto secundario esperado (coagulopatía y alteraciones metabólicas 53%), (22,34,35).

El momento del recalentado es una etapa crítica, y debe realizarse lentamente de 0.2 a 0.5 grados por hora, esta estrategia se utilizó en los ECA iniciales ante el temor de que el recalentamiento rápido pudiera conducir a inestabilidad cardiovascular y desacoplamiento entre el aporte y el consumo de oxígeno cerebral (mínimo 6 horas) llevando al tiempo ideal de 7 a 10 h (26,35). En nuestra serie encontramos que el tiempo para recalentar tuvo una media de 5.5 horas; 16 pacientes se recalentaron en un periodo de menos de 6 hrs, cumpliendo con el tiempo de recalentamiento óptimo únicamente 12 pacientes

La evolución neurológica a los 18 meses de nuestros pacientes fue la siguiente: 2 pacientes con daño neurológico severo (11.1%), 5 leve (27.7%), 3 tuvieron trastornos del tono (16.6%) y 8 neurodesarrollo normal (44.4%). Esto concuerda con lo descrito previamente en donde se encuentra que las formas moderadas y graves conducen a déficits neurológicos permanentes y alteraciones del neurodesarrollo (48%) (33).

En las consultas de seguimiento encontramos anomalías del desarrollo psicomotor, sin un reporte exacto u homogéneo de la evolución neurológica o clasificación por lo que no se puede cotejar con lo ya reportado en la bibliografía donde se reporta a los 18 meses un índice de desarrollo mental de 85 o más (40%), 70 a 84 (21%) y < 70 (39%), índice de desarrollo psicomotor 85 o más (55%), 70-84 (10%), menos de 70, (35-41%) y parálisis cerebral incapacitante (30%), convulsiones (16%); ceguera (14-17%), deficiencia auditiva grave (6%)(37,38). La mayoría de las muertes se producen en los primeros días de nacido debido a una falla multiorgánica múltiple, comprobado en nuestro estudio, la cual se presentó en un promedio de 7.4 días de vida extrauterina dando un total de muertes del 35.7%

Conclusiones

- Los resultados clínicos del uso de HT en los pacientes del Instituto Nacional de Perinatología son similares a los reportados en la literatura internacional
- Se deberían realizar estudios de imagen en tiempo y forma para tener una mejor clasificación de las lesiones de sistema nervioso central de los pacientes sometidos a HT
- Para mejorar la eficacia de este tratamiento neuroprotector, es necesaria una mejor identificación de los pacientes con daño cerebral potencialmente reversible. Nuevos biomarcadores de daño cerebral facilitarían esta tarea.
- Todo paciente con antecedente de HT debe tener un estricto control del seguimiento y evolución neurológica completo a fin de detectar complicaciones e iniciar terapia de rehabilitación temprana y oportuna.

Referencias

1. Ouwehand S, Smidt L, C, A, Dudink J, Benders M, J, N, L, de Vries L, S, Groenendaal F, van der Aa N, E: Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology* 2020;117:411-427. doi: 10.1159/000505519
2. Guía Clínica: Guía de hipotermia terapéutica para neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica. CLÍNIC, Barcelona. Hospital Universitari. Agrupació Sanitària H.Clínic-HSJD. 2010.
3. Martínez-Hernández A, Barrón-San Pedro R, Garza-Morales SJ, De la Cruz-Real AA, Rendón-Macías ME, Hidalgo-Vázquez MM et al. Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Rev Mex Pediatr.* 2020; 87(5): 176-182. [https:// dx.doi.org/10.35366/97171](https://dx.doi.org/10.35366/97171)
4. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86: 329-38
5. Lemus-Varela MDL, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Neoreviews.* 2016;Sept(19):e554–67.)https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_ehirn2019.pdf
6. Patrón-Chí SA, Peraza-López EE, Zapata-Peraza AL. Asociación entre concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa en las primeras 12 horas de vida y encefalopatía hipóxico-isquémica. Estudio preliminar. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(5):271-282.
7. Urquiza CF, Martínez-Villafaña E, Tijerina-Tijerina G, et al. Morbilidad y mortalidad del recién nacido en un hospital privado de México. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88(08):525-535.
8. Murguía-de Sierra, María Teresa, Lozano, Rafael, & Santos, José Ignacio. (2005). Mortalidad perinatal por asfixia en México: problema prioritario de salud pública por resolver. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 62(5), 375-383.
9. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al., TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1349-58

10. Kariholu U, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020;105:F225–F228. doi:10.1136/archdischild-2018-315711
11. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Syst Rev. 2013; 2013(1): CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
12. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxica isquémica, García-Alix, Hospital universitario La Paz, 2008, capítulo 26. Asociación Española de Pediatría, pp 242-252.
13. González García EE, et al. 2016, Curso 8, Actualidades de la encefalopatía hipóxica isquémica neonatal, México, Editores intersistemas PAC, pp 1-19
14. Hipotermia Corporal Total para Encefalopatía Hipóxica Isquémica, protocolo de atención, Apoyo Vital integral del Neonato. Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, pp 1-10
15. Blanco D. Presente y futuro de la neuroprotección con hipotermia, An Pediatr (Barc). 2011; 75(5):295---297 DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.07.013
16. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017; 102: F346-58
17. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. Early Hum Dev 2018; 120: 80-7.
18. Martínez C, et al, Neuroprotección mediante hipotermia moderada en recién nacidos con encefalopatía hipóxica- isquémica. Archivos de Pediatría del Uruguay 2011; 82 (3)
19. MEDICINA, Buenos Aires 2018; vol. 78. Supl. II: 36-41 <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol78-18/s2/36-41-S.II-7-Papazian-Neurologi%CC%81a-D.pdf> consultado junio 2021.
20. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev 2010; 86: 329-38
21. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, et al. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. Pediatrics. 2012 Nov;130(5):878-86

22. 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); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS
23. Cruz-Cauich J, Lagunes-Cordoba R. El lactato en sangre como prueba diagnóstica de encefalopatía isquémica en neonatos. *Rev Invest Cien Sal.* 2012;7(2):22-8
24. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Oct;89(10):1263-9
25. Silvera F. et al. Neuroprotección en pacientes con Asfixia perinatal. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2016; 87(3)
26. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC pediatr.* 2018;18:50
27. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy, Wo, Yvonne. Up To Date march 15th, 2021, available in <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy>
28. Chalak LF, DuPont TL, Sánchez PJ, Lucke A, Heyne RJ, Morriss MC, Rollins NK. Neurodevelopmental outcomes after hypothermia therapy in the era of Bayley-III. *J Perinatol.* 2014 Aug;34(8):629-33. doi: 10.1038/jp.2014.67. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24743133; PMCID: PMC4117736
29. Garcia-Alix A, et al. Una década después de la implantación en España de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. *Neurología.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.017>
30. Kariholu U, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:F225–F228. doi:10.1136/archdischild-2018-315711
31. Magallanes M, Rodriguez F, Chopard MR, Melo V, Melhado A, Oliveira I, et al. Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. *Sao Paulo Med J* 2015; 133(4):314-9.

32. Guía de practica clínica sobre Encefalopatía Hipóxica Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. España, Generalitat de Catalunya, Departament de Salut 2015. URL https://portal.guiasalud.es/wpcontent/uploads/2018/12/GPC_535_EHI_AQUAS_compl.pdf
33. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(6): 558-566. doi: 10.1001/
34. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD003311.
35. Shankaran S, Pappas A, Laptook A, Mc Donald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomised controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2008; 122: e791-8. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819143/pdf/nihms170776.pdf>
36. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 2018; 194: 67-75.
37. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev 2010; 86: 329-38.)
38. Guía Clínica: Guía de hipotermia terapéutica para neonatos con encefalopatía hipóxica-isquémica. CLÍNICA, Barcelona. Hospital Universitari. Agrupació Sanitària H.Clínic-HSJD. 2010.
39. Wang Z, Zhang P, Zhou W, Xia S, Zhou W, Zhou X, Cheng X, Shi Y, Lin Z, Song D, Cheng G. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: a National Survey in China. BMC Pediatr. 2021 Jun 5;21(1):261. doi: 10.1186/s12887-021-02737-6. PMID: 34090355; PMCID: PMC8178820

Anexos

Tabla 1. Características demográficas de la población

| Características demográficas | | n |
|------------------------------|-----------|----|
| Sexo | Femenino | 7 |
| | Masculino | 21 |
| Vía de nacimiento | Parto | 10 |
| | Cesárea | 18 |
| Edad Gestacional (SDG) | | 38 |
| Apgar al minuto | 0 - 3 | 24 |
| | 4 - 6 | 4 |
| | > 7 | 0 |
| Apgar a los 5 minutos | 0 - 3 | 3 |
| | 4 - 6 | 17 |
| | <7 | 8 |

Tabla 2. Número de casos por cada evento perinatal adverso

| Evento Perinatal Adverso | | n | Porcentaje | |
|--------------------------------|------------------------|---|------------|-------|
| Eventos Centinela | DPPNI | 4 | 5 | 17.9% |
| | Prolapso de cordón | 1 | | |
| Estado Fetal no tranquilizador | Trazo categoría II | 9 | 13 | 46.4% |
| | Trazo categoría III | 4 | | |
| Distocia | Utilización de forceps | 4 | 4 | 14.3% |
| No identificado | | 6 | 6 | 21.4% |

Tabla 3. Valores de gasometria de cordon umbilical

| | Media | Min - Max |
|-------------------------|-------|------------|
| pH | 6.95 | 6.8 - 7.1 |
| pCO ₂ (mmHg) | 80.95 | 40.9 - 121 |
| Deficit de base | 16.95 | 8.9 - 25 |
| Lactato (mmol/L) | 11.09 | 8 - 17 |

Tabla 4. Efectos secundarios durante la HT

| Efectos secundarios | n |
|-----------------------------|----|
| Coagulopatía | 19 |
| Alteraciones electrolíticas | 17 |
| Lesión renal aguda | 10 |
| Bradicardia | 7 |
| Lesiones dérmicas | 2 |

Tabla 5. Evolución neurológica a 18 meses de vida

| Evolución a 18 meses | n | % |
|-------------------------|---|--------|
| Daño neurológico severo | 2 | 11.10% |
| Daño neurológico leve | 5 | 27.7% |
| Trastornos del tono | 3 | 16.60% |
| Normal | 8 | 44.40% |