



**Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza**

Hipotermia terapéutica en el neonato con encefalopatía hipóxico- isquémica.

Autora: Silvia Escalada Pellitero

Directora: María Pilar Samper Villagrasa

Curso: 2014-2015

Departamento: Pediatría, Radiología y
Medicina física

Índice

	Página
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Revisión literaria.....	6
1. Material y Método.....	6
2. Encefalopatía hipóxico-isquémica.....	8
I. Introducción.....	8
II. Fases de daño	8
3. Hipotermia terapéutica	9
I. Introducción.....	9
II. Mecanismos de acción de la hipotermia	9
III. Criterios de inclusión	10
IV. Criterios de exclusión.....	12
V. Fases de la hipotermia.....	12
VI. Técnica y tipos	14
VII. Evidencias	17
VIII. Efectos secundarios.....	18
IX. Valoración del estado neurológico	21
X. Seguimiento	24
XI. Resultados	24
Caso clínico.....	25
Bibliografía	38
TABLA 1	42
TABLA 2	43

TABLA 3.....	44
TABLA 4.....	47
ANEXO I.....	49

Resumen

En los países desarrollados, la asfixia periparto afecta a entre 3 y 5 neonatos por cada 1000 nacidos vivos. La consecuente encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) moderada o severa es la principal causa en el mundo de muerte, morbilidad neurológica grave y convulsiones en el recién nacido a término, y es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de parálisis cerebral en la niñez. En España es una entidad poco frecuente, con una incidencia de, aproximadamente, 0,5 por cada 1000 nacidos vivos.

La evidencia actual muestra que la hipotermia terapéutica es un método eficaz y seguro en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Bajando 3-4 °C la temperatura cerebral (ya sea mediante enfriamiento cerebral selectivo o corporal total) se reducen la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes. Para obtener dichos beneficios es necesario que el enfriamiento se produzca en las primeras seis horas de vida, y una vez alcanzada la temperatura diana, ha de mantenerse durante setenta y dos horas para iniciar después un recalentamiento lento que ha de durar entre seis y doce horas.

La aplicación práctica de esta terapia, desde el estricto control de los ensayos clínicos, ha hecho que aparezcan diversos interrogantes en lo que respecta al reconocimiento precoz de la encefalopatía, criterios de inclusión y exclusión, hipotermia durante el transporte, modalidades y efectos secundarios de la hipotermia, entre otros.

Esta revisión pretende ser una puesta al día sobre conceptos útiles en el tratamiento mediante hipotermia de la encefalopatía hipóxico-isquémica. Entidad huérfana de intervenciones terapéuticas específicas durante todo el siglo XX, siendo tratada hasta ahora mediante terapia de soporte en cuidados intensivos.

Al objeto de aportar una visión práctica, presentaré un caso clínico que pretende reflejar el manejo del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica grave al que se decide aplicar el tratamiento mediante hipotermia.

Abstract

In technically developed countries asphyxia affects from three to five newborns out of every 1000 live births. The subsequent either moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is the main cause of death, serious neurological morbidity and convulsions in term infants around the world. In addition, it is cause of about 20% of the cases of cerebral palsy in childhood. In Spain, this disease is not common, presenting an incidence rate of 0,5 per 1000 in born alive infants.

Current scientific evidence shows that hypothermia is an effective and safe method to treat hypoxic-ischemic encephalopathy. By lowering the brain temperature just 3-4 degrees -either with a whole body or with selective head cooling- mortality and major disability rates in survivors are reduced. To get these benefits, the cooling process must begin within six hours of birth and continue for 72 hours. After this, the following re-warming needs to be done slowly.

The application of this therapy to clinical daily care (from the strict framework of clinical trials) brings some unanswered questions such as early recognition of clinical encephalopathy, inclusion and exclusion criteria, hypothermia during transport, type of hypothermia and side effects of the therapy.

This review intends to be an up-to-date essay about useful concepts in therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. This disease did not have a specific treatment in the twentieth century, being (just) treated with intensive supportive care.

In order to offer a practical view of all the information provided, I am going to show a case report with the main aim of reflecting on the management of the neonates with severe hypoxic-ischemic encephalopathy who are treated with hypothermia.

Revisión literaria

1. Material y Método

1. Búsqueda de documentos relacionados en Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Neonatología.

Palabras clave: encefalopatía hipóxico-isquémica, hipotermia, seguimiento, neurodesarrollo.

Artículos revisados: 3

2. Revisión de estudios de metaanálisis, revisiones y ensayos clínicos sobre la hipotermia como tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica en la base de datos MEDLINE.

Palabras clave	Filtros	Resultados	Artículos revisados
"Hypoxia-Ischemia, Brain"	"Therapy", "hypothermia", "Meta-Analysis", "Full text", "5 years", "Humans", "Child: birth-18 years".	5	1
"Hypothermia, Induced"	"therapeutic use", "Meta-Analysis", "full text", "Humans", "Child: birth-18 years" "5 years".	10	1
"Hypoxia-Ischemia, Brain"	"Therapy" "Neuroprotection with hypothermia" "Guideline" "Clinical trial" "Full text", "5 years", "Humans", "Child: birth-18 years".	1	1
"Whole body hypothermia"	"Clinical trial" "Full text", "Humans", "Child: birth-18 years".	17	2

Palabras clave	Filtros	Resultados	Artículos revisados
"Selective head cooling "	"Therapy" "Clinical trial" "Full text", "Humans", "Child: birth-18 years".	5	1

2. Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

I. Introducción

Como EHI se entiende una constelación de signos neurológicos que aparecen inmediatamente después del parto tras un episodio de asfixia perinatal y que se caracteriza por un deterioro de la alerta, capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, en los reflejos y, a veces, convulsiones (1).

II. Fases de daño

El proceso de daño hipóxico isquémico es un proceso complejo que consta de varias fases:

- Fallo energético primario: inmediatamente tras la noxa hipóxico isquémica tiene lugar la despolarización celular hipódica y un fracaso energético primario. En esta fase algunas neuronas mueren por necrosis celular durante la situación aguda (2).
- Fase latente: con la reanimación en sala de partos se establece la oxigenación y la perfusión cerebral y tiene lugar una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro. Esta fase también se denomina **ventana terapéutica** y se estima que dura de 6 a 12 horas (3).
- Fase de fracaso energético secundario: tras la reperfusión, el metabolismo oxidativo del cerebro vuelve a deteriorarse y se produce la muerte por necrosis y por apoptosis de los elementos celulares neurales (4).

3. Hipotermia terapéutica

I. Introducción

Hasta hace poco, el manejo de los recién nacidos con EHI se limitaba a cuidados intensivos de soporte y tratamiento de convulsiones. De todos los tratamientos neuroprotectores ensayados, la hipotermia cerebral moderada ha sido el único de demostrada efectividad clínica en el momento actual (2). Ésta consiste en reducir la temperatura cerebral a 33-35 °C, lo cual se puede conseguir de dos maneras, mediante el enfriamiento selectivo de la cabeza o enfriamiento corporal total.

La hipotermia dentro de las 6 horas del periodo ventana frena diversas cascadas bioquímicas, reduce el metabolismo basal cerebral y parece suprimir la muerte celular por apoptosis, la reacción inflamatoria y la activación de la microglia. Además la hipotermia puede prolongar el periodo ventana y parece tener efecto sinérgico con otras estrategias neuroprotectoras (2).

II. Mecanismos de acción de la hipotermia

Se desconocen con exactitud los mecanismos que subyacen al efecto terapéutico de la hipotermia. El mecanismo principal parece ser la disminución del metabolismo cerebral (5% de reducción por cada grado centígrado de descenso de la temperatura cerebral). Pero la hipotermia tiene una acción múltiple suprimiendo importantes vías de lesión que se activan en la fase latente (2) :

- Reducción de la liberación de óxido nítrico y excitotoxinas.
- Disminución de la excitabilidad neuronal.
- Disminución de la síntesis y liberación de neurotransmisores.
- Disminución de la producción de radicales libres y peroxidación lipídica.
- Disminución de la apóptosis por descenso de la actividad de la caspasa 3-like.
- Inhibición de la liberación de glutamato.

- Preservación de antioxidantes endógenos.
- Mejoría de la síntesis proteica.
- Preservación del N-acetilaspartato.

III. Criterios de inclusión

La evidencia actual ha reportado beneficio en el tratamiento mediante hipotermia en los neonatos mayores de 35 semanas de gestación completadas y más de 1800 gramos de peso con EHI moderada/grave (5) , entidad que ha de identificarse mediante los criterios de inclusión utilizados en los estudios multicéntricos realizados. Estos criterios consisten en la confirmación de acidosis grave periparto, existencia de encefalopatía en la exploración y confirmación electroencefalográfica de la misma en la mayoría de los casos (5).

Son Factores de riesgo de hipoxia-isquemia perinatal los siguientes (2) :

- Estado fetal preocupante (bradicardia, desaceleraciones tardías en el registro cardio-tocográfico).
- Evento centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, transfusión feto-materna grave).
- Distocia de parto (parto difícil por presentación anómala, desproporción pélvica, distocia de hombros, etc.).

Criterios de inclusión (2):

1. Criterios de hipoxia-isquemia perinatal:

- Apgar ≤5 a los 5 minutos de nacer.
- pH valorado en la peor gasometría de la primera hora de vida (obtenida de cordón, arterial o venosa) ≤ 7,0.
- Déficit de Bases ≥16 mmol/L valorado en la peor gasometría de la primera hora de vida (obtenida de cordón, arterial o venosa).
- Necesidad de reanimación en sala de partos con presión positiva intermitente durante más de 10 minutos.

2. *Encefalopatía hipóxico isquémica significativa (moderada-grave):*

A. Convulsiones

B. Clínica de EHI moderada-grave:

- Estado de conciencia alterado y
- Tono anormal (hipotonía) y
- Reflejos primitivos anormales.

Debido a que la evaluación clínica inicial del grado de encefalopatía no es fácil, se han diseñado escalas semicuantitativas que facilitan la objetividad a la hora de describir el estado neurológico del paciente.

La clasificación más utilizada es la de Sarnat (6) (TABLA 1). También destaca la de García- Alix.

3. *Monitorización con electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG)*

Los neonatos que empiecen el tratamiento con hipotermia deben ser monitorizados mediante aEEG.

Es importante señalar que un **aEEG normal no contraindica** el inicio de la hipotermia si el neonato presenta importante disfunción neurológica (2).

En cuanto a la capacidad predictiva precoz del aEEG de la evolución neurológica es preciso señalar que los pacientes tratados mediante hipotermia requieren una monitorización más prolongada que los tratados mediante normotermia para obtener conclusiones pronósticas ciertas (2).

En el ANEXO I se amplía la información sobre este sistema de monitorización.

IV. Criterios de exclusión

Por el momento no existen criterios de exclusión absolutos, ya que, aunque la eficacia del tratamiento no está probada en los grupos de pacientes omitidos en las investigaciones (edad gestacional inferior a 35 semanas, malformación congénita grave, cromosomopatía, ecografía cerebral con lesión estructural, edad superior a 6h de vida al inicio de la hipotermia y necesidad de cirugía en los 3 días de vida, etc) la consideración del tratamiento mediante hipotermia exige individualización acerca de lo oportuno de la terapia (2).

Los *criterios de exclusión* empleados en algunos protocolos de hospitales Españoles incluyen (7) :

- Patología que requiera cirugía en los tres primeros días de vida.
- Malformaciones congénitas graves.
- Disfunción multiorgánica grave y refractaria al tratamiento.
- Peso inferior a 1800 gramos.
- Edad gestacional inferior a 36 semanas.

V. Fases de la hipotermia

1. Fase de enfriamiento

El objetivo de esta fase es reducir la temperatura central en 30-40 minutos a 33-34°C en la hipotermia corporal total y a 34-35°C en la selectiva de la cabeza (2).

Los estudios demuestran que cuanto antes se realice el enfriamiento mayor es su eficacia (8).

El enfriamiento debe ser más lento y cuidadoso en neonatos con necesidades de oxígeno $\geq 50\%$ o si éstas aumentan más del 30% del valor inicial, por riesgo de hipertensión pulmonar neonatal (2).

2. Fase de mantenimiento

Una vez alcanzada la temperatura diana, el objetivo es mantenerla durante, al menos, 72 horas (según sea tolerado el recalentamiento) evitando oscilaciones importantes y lesiones cutáneas (2).

Si aparecen signos de estrés térmico en el neonato, como son una frecuencia cardíaca mayor de 120 latidos por minuto (lpm) o escalofríos puede ser necesaria la sedación que, además de incrementar la capacidad neuroprotectora de la hipotermia (9), parece ser neuroprotectora "per sé" (10).

Debemos considerar reducir el enfriamiento cuando (2) :

- Las necesidades de oxígeno aumenten más de 30%, frente a las previas.
- Existe coagulopatía.
- Existe trombocitopenia grave con sangrado activo que no responde al tratamiento con hemoderivados.
- La frecuencia cardíaca sea menor de 80 lpm.

3. Fase de recalentamiento

El recalentamiento debe producirse lentamente, en 6-12 horas, a una velocidad de 0,2-0,5 °C por hora (11). Debe mantenerse una estrecha monitorización de signos vitales cada 30 minutos. Una vez alcanzados los 36,5 o 37°C se puede retirar la sonda rectal o esofágica manteniendo las tomas axilar y periféricas (2).

Es ésta una fase crítica, ya que el aumento de temperatura incrementa el metabolismo energético cerebral y el consumo de oxígeno y glucosa, con el riesgo de aparición de convulsiones (12).

También pueden aparecer episodios de apnea intermitente que pueden precisar soporte respiratorio con presión positiva continua (12).

Si aparece deterioro clínico o hipotensión habrá que descartar factores como hipovolemia relativa tras vasodilatación periférica.

La hipotermia produce cambios en el potasio intracelular. Una corrección agresiva de la hipopotasemia en el enfriamiento puede asociarse con hiperpotasemia en el calentamiento (2).

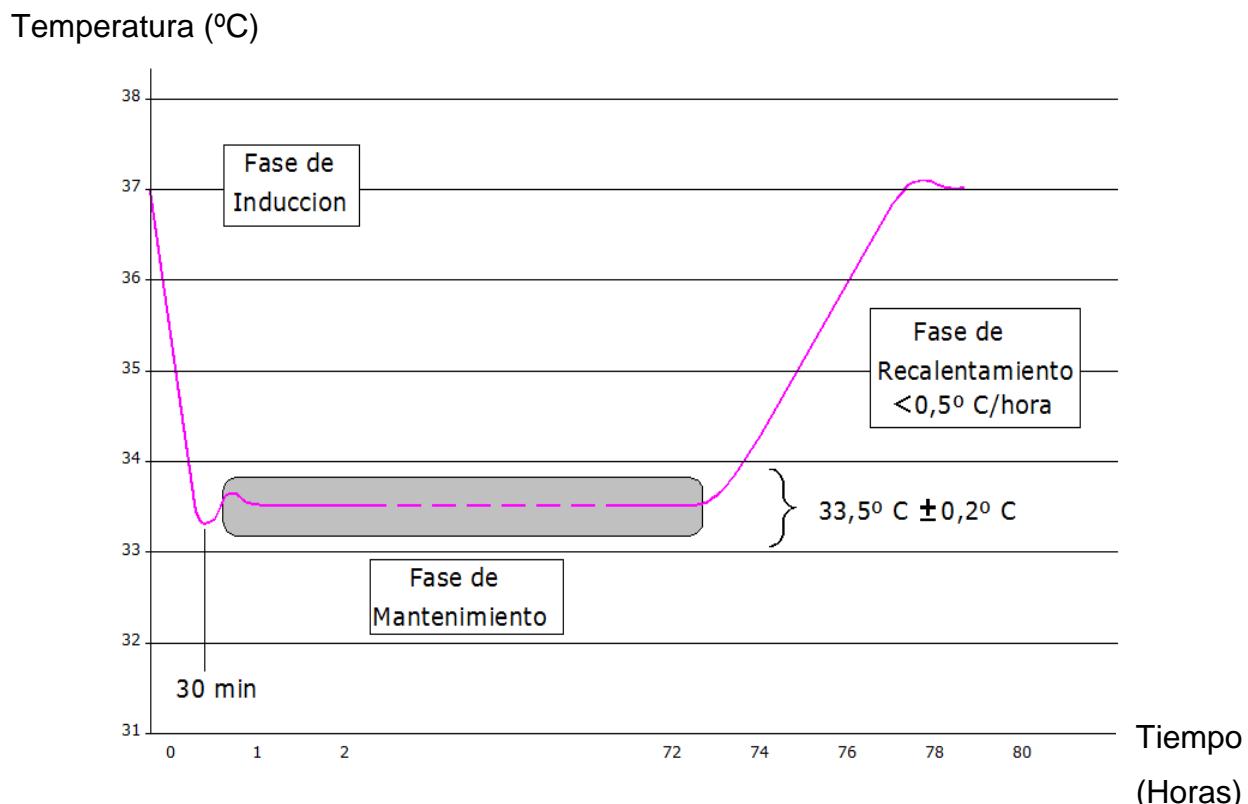
VI. Técnica y tipos

El equipo ideal para la realización de hipotermia debería alcanzar rápidamente la temperatura diana, mantenerla con pocas variaciones el tiempo de mantenimiento (72 horas) y permitir un recalentamiento lento y controlado (de 0,2 a 0,5 °C por hora) (2).

La hipotermia realizada en los ensayos de neuroprotección en el neonato tiene por objetivo el descenso de la temperatura cerebral en 2-3 °C.

El siguiente gráfico muestra, de manera aproximada, las variaciones aconsejadas de temperatura en función del tiempo, desde que se inicia el tratamiento con hipotermia.

Gráfico 1: Variaciones aconsejadas de la temperatura en función del tiempo de tratamiento mediante hipotermia.



Caben destacar las siguientes recomendaciones generales (2):

- Control de la temperatura central de forma continua mediante sonda rectal o esofágica. También se suele monitorizar la temperatura mediante métodos no invasivos.
- Preparación del equipo de hipotermia en cuanto se sepa que hay un candidato.
- Monitorización continua de la función cerebral con electroencefalografía integrada por amplitud.
- Información a los padres y consentimiento.

Se diferencian tres tipos de hipotermia:

1. Hipotermia pasiva

Se denomina así, al enfriamiento corporal alcanzado, al no aplicar medidas de calentamiento activo, al recién nacido asfíctico.

Tras el insulto hipóxico-isquémico, el metabolismo energético corporal y cerebral disminuyen, descendiendo así la temperatura del recién nacido con EHI más de lo que desciende en un recién nacido sano (3°C frente a $1,5^{\circ}\text{C}$ en media hora) (2).

Este tipo de hipotermia tiene su principal utilidad en los hospitales emisores y durante el transporte al centro de referencia ya que se consigue fácilmente apagando las fuentes exógenas de calor.

2. Hipotermia moderada corporal total

El enfriamiento se consigue mediante equipos por los que circula el agua o fluido de enfriamiento a diferentes temperaturas ($6\text{-}40^{\circ}\text{C}$), hasta llegar a un colchón/manta de hipotermia o envoltura corporal, que permite enfriar y recalentar al paciente (2). Existen equipos en forma de manta térmica, chaleco y gorro.

Algunos equipos incorporan servocontrol, realizando las modificaciones oportunas en la temperatura del agua, para mantener la temperatura central deseada.

Ventajas (2):

- Sencillos de utilizar.
- Alarmas integradas para temperatura alta o baja.
- Menor coste que la hipotermia cerebral selectiva.
- Adecuada accesibilidad de la cabeza para monitorización.
- Se pueden usar en traumatismo cerebral asociado.

3. Hipotermia cerebral selectiva

El equipo consta de tres unidades: pantalla de control, unidad de enfriamiento y gorro de hipotermia por el que circula agua entre 8-20°C, para mantener la temperatura rectal a 34-35°C. Dispone de 5 sensores de control de temperatura: rectal, hepática, cuero cabelludo y otras 2 localizaciones opcionales y un control continuo gráfico de temperatura rectal durante todo el tiempo de tratamiento.

Durante el tratamiento, el neonato permanece bajo calor radiante con servocontrol de temperatura hepática a 37°C. La cabeza, cubierta por el gorro de hipotermia, se protege del calor radiante mediante un gorro externo aislante y una pantalla reflectante.

Ventajas (2):

- Minimiza los posibles efectos secundarios sistémicos de la hipotermia.
- Maximiza la hipotermia cerebral cortical (temperaturas decuero cabelludo en torno a 23-28 °C), manteniendo la central rectal (equiparable a la cerebral) en 34-35°C.

VII. Evidencias

Existen tres ensayos clínicos especialmente relevantes a la hora de analizar la efectividad de la hipotermia, como tratamiento de la EHI. En ellos, se analiza un mismo resultado primario; la presencia de muerte o secuelas neurológicas a los 18 meses de edad. Los criterios de inclusión fueron: edad gestacional mayor o igual de 36 semanas y asfixia perinatal con encefalopatía.

En dos de los ensayos se comparó la hipotermia corporal total con el cuidado intensivo estándar (13), (14). En el otro se utilizó hipotermia cerebral selectiva en lugar de la corporal total (15).

A los neonatos asignados al grupo caso se les sometió a hipotermia antes de 6 horas post parto, alcanzando una temperatura de 33,5- 34 °C durante 72 horas tras lo cual fueron sometidos a un recalentamiento lento.

Aunque sólo uno de ellos (15), encuentra una reducción estadísticamente significativa, los tres encuentran un efecto beneficioso en el resultado primario (muerte y secuelas neurológicas) en el grupo tratado con hipotermia. Además en el más reciente (14) se encontró mejoría a los 18 meses de edad en otros resultados secundarios (secuelas neurológicas), en los pacientes que habían sido enfriados.

La aparente eficacia y seguridad observada en los ensayos clínicos ha sido ratificada en al menos cuatro metanálisis (16), (17), (18) y (5). El último de ellos (5) publicado en Cochrane en 2013, que incluyó 11 ensayos clínicos randomizados y controlados (1505 recién nacidos con, por lo menos, 36 semanas de edad gestacional) concluye que la hipotermia terapéutica reduce significativamente ($RR= 0,75$ IC 95% 0,68-0,83) el riesgo de muerte y discapacidad neurológica grave a los 18 meses de edad, con un número de pacientes necesario a tratar (NNT) de 7. También muestra una reducción significativa en la mortalidad ($RR=0,75$ IC 95% 0,64-0,88) y en alteración en el desarrollo neurológico en supervivientes ($RR= 0,77$ IC 95% 0,63- 0,94) con un NNT=8.

VIII. Efectos secundarios

La hipotermia cerebral es una terapia segura siempre y cuando se mantenga un buen control del paciente. Generalmente no se acompaña de efectos adversos graves. Los efectos habituales son leves y de fácil control clínico.

Los únicos efectos secundarios con significación estadística encontrados en el último metanálisis (5) son:

- Bradicardia sinusal.
- Plaquetopenia.

Otros efectos adversos registrados pueden verse en la TABLA 2.

Comentará ahora los aspectos más importantes en cuanto al control de los órganos y sistemas que pueden verse afectados por el tratamiento.

Convulsiones: Toda crisis sintomática o subclínica prolongada o repetitiva se tratará con Fenobarbital endovenoso. Midazolam, Clonazepam o Levetiracetam son otros fármacos habitualmente utilizados (7).

No se debe administrar dosis de mantenimiento de anticonvulsivos ni sedativos, ya que el metabolismo hepático se ve reducido con la hipotermia, aumentando así la vida media de la mayoría de estos fármacos (7).

Glucemia: Se trata de un parámetro cuyo control resulta fundamental. La hipoglucemia provocada por la asfixia perinatal y por la hipotermia (el consumo de glucosa cerebral, para producir adenosín trifosfato durante el tratamiento con hipotermia, aumenta enormemente), deberá corregirse agresivamente para evitar la lesión neuronal secundaria. La hiperglucemia de estrés que sigue a las primeras horas de vida de estos niños es transitoria y se autorregulará. Es importante no utilizar bombas de insulina en caso de hiperglucemia en la fase de mantenimiento ya que la lesión neurológica aumenta si se asocia hipoglucemia (7).

Ventilación: El objetivo es mantener la normoxia y normocapnia, evitando siempre la hipocapnia, ya que disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el umbral para el inicio de las convulsiones, y altera el transporte de oxígeno a nivel central contribuyendo todo ello a mayor probabilidad de daño neurológico.

En este punto se ha de tener en cuenta que la presión de CO₂ disminuye al disminuir la temperatura, por lo que a los 33,5°C es un 10% menor que el valor obtenido a los 37°C (7).

El pH aumenta un 0,015 por cada grado (7).

Hemodinámica: Se considera habitual una bradicardia sinusal con reducción de la frecuencia cardíaca de 14 latidos por minuto (lpm) por cada grado de descenso de la temperatura corporal, considerándose normal una frecuencia entre 80 y 100 lpm (5) . Por contra, un aumento de la frecuencia cardíaca es un signo de alarma debiéndose descartar algún problema concomitante (estrés, hipovolemia, etc) y considerar la sedación.

Durante la hipotermia se intentará mantener una buena perfusión manteniendo una tensión arterial media entre 45 y 65 mmHg, empleando para ello volumen o drogas vasoactivas si fuera necesario (7). Habrá que tener en cuenta que la hipotermia provoca una salida del agua del espacio intravascular hacia los tejidos, por lo que hay que valorar cuidadosamente la necesidad de volumen. Un aumento rápido de la temperatura induce vasodilatación periférica y puede provocar hipotensión (7). La función renal suele estar alterada tras el episodio de asfixia por lo que es otro factor a tener en cuenta en el manejo de líquidos (7).

Electrolitos: Cabe destacar el especial cuidado en el manejo del sodio y potasio. Una corrección excesiva durante la hipotermia puede acarrear problemas en el periodo de recalentamiento, ya que el ascenso de la temperatura conlleva la reabsorción de líquido en los tejidos tendiendo a la hipernatremia e hiperpotasemia (7).

Debido a la creciente evidencia que confiere al sulfato de magnesio capacidad neuroprotectora, se recomienda mantenerlo en los límites altos de la normalidad, por encima de 1,6 mg/dl (7) .

Hemostasia: Pese a que una reducción de la temperatura corporal conlleva un enlentecimiento del flujo por los vasos y un aumento de la

viscosidad sanguínea, no se ha evidenciado aumento del riesgo tromboembólico debido a ello (5).

Sí que se ha contrastado un descenso progresivo de plaquetas que suele alcanzar el valor más bajo a las 24-48 horas tras la hipotermia y que en los casos más graves puede requerir transfusión de plaquetas.

Edema cerebral: El uso de corticoides o manitol está contraindicado durante el tratamiento mediante hipotermia (7).

Sedoanalgesia: El estrés puede disminuir los efectos terapéuticos de la hipotermia por lo que debe ser tratado médicaamente. Se ha de tener presente que la mayoría de fármacos empleados para este fin son procesados en el hígado, cuyo metabolismo está prolongado con la hipotermia.

Sepsis: Se administrarán antibióticos de amplio espectro ya que la infección empeora el pronóstico .

Alimentación: por el momento se recomienda nutrición parenteral total y dieta absoluta durante el tratamiento .

IX. Valoración del estado neurológico

El elevado riesgo de secuelas neurológicas que presentan los neonatos con EHI, requiere un cuidadoso seguimiento basado en la exploración clínica periódica, el registro continuo de aEEG durante los primeros 4 días de vida y la realización de resonancia magnética cerebral (RMN). Con estos parámetros se deducirá el pronóstico del paciente (7).

Es importante destacar que la hipotermia puede disminuir la capacidad predictiva de las pruebas y exploraciones. Esto puede explicarse, al menos parcialmente, por la mayor necesidad de sedación o por el metabolismo más lento de los fármacos anticonvulsivantes y sedantes utilizados (7).

1. Exploración clínica

El grado de encefalopatía se valorará según las escalas de Sarnat (TABLA 1) o García-Álix, teniendo como finalidad una valoración objetiva, nunca como determinante único en la decisión de iniciar o no el tratamiento mediante hipotermia (2).

2. Electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG)

Permite detectar crisis subclínicas, evaluar la actividad electrocortical de base cerebral, estimar la gravedad de la encefalopatía y seleccionar pacientes para intervenciones neuroprotectoras, así como predecir el neurodesarrollo posterior de los pacientes (7).

Sin embargo, de acuerdo con estudios observacionales, el valor predictivo de éste método de monitorización en neonatos tratados con hipotermia es inferior a su valor predictivo en pacientes no tratados con dicha técnica (19), (20). Ver ANEXO I.

3. Ultrasonografía-Doppler cerebral

Debería realizarse lo más precozmente posible.

La EHI se asocia raramente a alteraciones estructurales cerebrales, por lo que su aparición sugiere un diagnóstico alternativo como infección, malformación o hemorragia. Por otro lado, el hallazgo precoz de lesiones hipóxico isquémicas, sugeriría el origen antenatal de la lesión (7).

Los hallazgos ultrasonográficos asociados a la EHI son (2):

- **Edema cerebral:** caracterizado como un aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima cerebral («cerebro brillante»), con pérdida de los detalles anatómicos de las diferentes estructuras cerebrales, borramiento de surcos y ventrículos virtuales. La cisura de Silvio puede verse obliterada. Un hallazgo de valor es que los ventrículos virtuales persistan más allá del primer día de vida.

- **Incremento de la ecogenicidad gangliotálmica:** de 2 a 4 días después del evento hipóxico-isquémico y, en general, tras los hallazgos descritos que muestran edema cerebral, se observa un incremento de la ecogenicidad en la región gangliotálmica, que en días posteriores se hace más manifiesto.
- **En el doppler:** Un IR < 0,55 en las primeras 62 horas indica mal pronóstico neurológico.

4. Resonancia magnética (RMN)

Se ha convertido en la prueba de elección para valorar la distribución de la lesión cerebral, el pronóstico neurológico y apoyar la confirmación diagnóstica de EHI (21) .

El tipo y la duración de la hipoxia da lugar a diferentes patrones de lesión cerebral en la RMN. La agresión hipóxico-isquémica perinatal aguda lesionará preferentemente los ganglios basales y tálamos, estructuras especialmente susceptibles por su alta tasa metabólica y su activa mielinización (21) . En casos graves el daño se extiende al tronco del encéfalo. En niños expuestos a episodios subagudos, menos graves, pero mantenidos en el tiempo, la lesión ocurre preferentemente en la corteza y la sustancia blanca, especialmente en la región parasagital, que es la que se corresponde con zonas de vascularización limítrofe (21).

Estos patrones tienen diferentes consecuencias sobre el desarrollo posterior del recién nacido que junto con el resto de datos clínicos y pruebas complementarias permiten establecer un pronóstico mucho más preciso.

La parálisis cerebral (PC) es la secuela más importante del daño gangliotálmico, que aparece en un 50-75% de los supervivientes (21). El tipo más frecuente de PC es la discinética que en alto porcentaje de los casos se acompaña de alteraciones oromotoras que dificultan la alimentación y el lenguaje hablado (19). El daño gangliotálmico también se ha asociado a déficits motores menores en ausencia de PC (21) .

Los niños con lesión aislada en la corteza y sustancia blanca tienen un pronóstico mucho más favorable desde el punto de vista motor. Sin embargo

padecen problemas cognitivos y conductuales muy frecuentemente, manifestados a partir de los 2 años de edad. También tienen un riesgo incrementado de problemas visuales y de desarrollar epilepsia (21).

El momento de la realización del estudio es importante porque las anomalías se detectan progresivamente. Es recomendable realizar el estudio de RM convencional entre los 7-15 días de vida (21).

X. Seguimiento

Las tablas 3 y 4 muestran cómo se puede organizar el seguimiento de los niños con EHI de acuerdo con su pronóstico. Es un esquema orientativo ya que cada caso debe valorarse individualmente según las necesidades del paciente y la familia (21), teniendo presente que todo niño nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica debe incluirse en un programa de seguimiento que habrá de durar hasta los dos años de edad como mínimo. (21)

XI. Resultados

- La hipotermia es una terapia eficaz para reducir la prevalencia de muerte o discapacidad asociada a la EHI moderada o grave. (nivel de evidencia 1A) (5).
- El NNT (número de neonatos con EHI que precisan ser tratados para prevenir un caso de muerte o discapacidad) es de 7 pacientes con un intervalo de confianza al 95% entre 5 y 10. (nivel de evidencia 1A) (5).
- Es una terapia segura sin riesgo relevante para el recién nacido siempre que se aplique en unidades de nivel III y siguiendo protocolos estrictos de enfriamiento y recalentamiento. (nivel de evidencia 1A) (7).

Caso clínico

Motivo de consulta

Mujer de 20 años y 38+3 semanas de gestación que ingresa en maternidad el 20 de octubre de 2014 por dinámica uterina regular, borramiento cervical > 50% y una dilatación de 3 cm precisando cesárea urgente por registro cardio-tocográfico con poca variabilidad bajo anestesia general.

Antecedentes familiares

- ✓ Edad: madre de 20 y padre de 23 años.
- ✓ Grupo sanguíneo: madre A Rh - y padre O Rh-.
- ✓ Historia obstétrica: G1P1A0.
- ✓ Etnia gitana.
- ✓ No consanguinidad.

Patología gestacional

Embarazo controlado con:

- Ecografías de primer, segundo y tercer trimestre normales.
- Cultivo vagino-rectal para estreptococo grupo B negativo, serologías negativas.
- 3 episodios de infección urinaria tratados durante gestación.

Periodo perinatal inmediato y enfermedad actual

Se realiza una Cesárea urgente en el hospital emisor a las 38+3 semanas de gestación por registro cardio-tocográfico con poca variabilidad bajo anestesia general. Líquido amniótico claro.

Nace una mujer sin latido ni esfuerzo respiratorio, precisando intubación y ventilación asistida, masaje cardíaco y hasta 2 dosis de adrenalina intratraqueal. Presentó un Apgar de 0 al nacimiento, 0 en los 5 primeros minutos de vida y 5 a los 10 minutos.

Exploración física:

Antropometría:

Peso: 2990 g (P50-P75), longitud: 50 cm (P75-P90), perímetro cefálico: 33 cm (P25-P50), frecuencia cardiaca: 130 l/min, frecuencia respiratoria: 58 r/min, temperatura rectal: 33,4 °C, tensión arterial sistólica: 43 y diastólica: 32.

Normosómica. No malformaciones externas aparentes.

Exploración:

Aspecto a término. Cianosis acra. Normocéfalo. Fontanela anterior normotensa. Auscultación cardiopulmonar: normoventilación bilateral sin soplos. Abdomen blando, depresible sin masas. Cordón con 2 arterias y 1 vena. Genitales externos femeninos. Pulsos femorales palpables.

Se constatan signos de encefalopatía con pupilas inicialmente midriáticas, luego mióticas reactivas con escasa respuesta a estímulos, salvo retirada de extremidades inferiores, hipotonía generalizada y ausencia de apertura ocular espontánea ni tras estímulo.

A la hora y media de vida presenta movimientos de flexión de extremidad inferior y superior derecha, lateralización de la boca y desaturación coincidente, cuadro compatible con posible crisis convulsiva. Recibe bolus de fenobarbital a 20 mg/kg.

Previamente se había canalizado vía umbilical y se había iniciado antibioterapia y fluidoterapia endovenosa.

Cumpliendo los criterios de inclusión, se decide iniciar hipotermia pasiva en el hospital de origen para completar el tratamiento con hipotermia corporal total inducida en el hospital receptor.

Se mantiene desde su estabilización inicial en hipotermia pasiva con temperatura a la salida del hospital de origen de 33,1 °C. Previo a su traslado precisa perfusión de dopamina y dobutamina a 5 mcgr/Kg/min y elevar FiO₂ necesaria hasta 0,6.

Evolución intrahospitalaria

Exploraciones complementarias:

1. Gasometría:

- Acidosis metabólica intensa a los 60 minutos de vida: pH <6,8 con lactato > 20 mmol/L. *valores normales (v.n) de pH: 7,35-7,45*
- Saturación O₂: 94%. (*v.n: 92-96 %*)
- PCO₂: 33 mmHg. (*v.n: 35-45 mmHg*)
- HCO₃: 6,9 mmol/L. (*v.n: 24-26 mmol/L*)
- Exceso de base: -25,1 mmol/L. (*v.n: ±3 mmol/L*)

Normalización progresiva en controles sucesivos.

2. Metabólico-hematológico.

- Glucemia al nacimiento (20/10/2014): 46 mg/dL. Control el 4/11/2014: glucemia de 92 mg/dL. (*v.n : 45-60 mg/dL.*)
- Enzimas hepáticas al nacimiento: GOT/GPT/GGT: 894/ 496/ 99 U/L. Con 25 días de vida: 52/ 320/ 65 U/L. (*v.n: < 60/<40/ 15-270 U/L*).
- Creatinina al nacimiento: 0,91 mg/dl, ascenso máximo (2 días): 1,29 mg/dL (*v.n: 0,3-1 mg/dL*). Controles en descenso. Con 25 días de vida: 0,62 mg/dl.
- Iones: Hipopotasemia moderada, nivel mínimo de 3 mEq/L (*v.n: 3,5-6 mEq/L*) y niveles de magnesio al límite bajo de la normalidad a las 24 horas de vida: 1,6 mg/dl. Con 25 días de vida: 1,8 mg/dl. (*v.n: 1,6-2,8 mg/dl*)
- Hemograma: Hemoglobina al nacimiento: 13, 9 d/dL, hematocrito: 44%, leucocitos: 28900 mm³ (neutrófilos 60,8%).
Control posterior (26/10/2014): Hemoglobina: 14 g/dL, hematocrito: 42,5%, leucocitos: 9100/ mm³.
Control posterior (4/11/2014): Leucocitos: 14900 mm³ (neutrófilos 37,3%, linfocitos: 49,5%, monocitos: 11,5%).

3. Infeccioso

- Hemocultivo: negativo.
- Proteína C reactiva: 0,23 mg/dl, ascenso máximo en las primeras 72 horas: 0,83 mg/dl. A los 25 días de vida: 1,42 mg/dl. (*v.n.: <2 mg/dL*). Control posterior: 1,5 mg/dl.

4. Coagulación

- Hemostasia: INR: 1,84 (*v.n: 0.53-1,62*), tiempo de tromboplastina parcial activada: 55 segundos (*v.n: 25-35 s*), tiempo de protrombina: 20 segundos (*v.n: 10-15 s*), actividad de protrombina: 41% (*v.n:70-130%*), fibrinógeno derivado: 2,2 g/L (*v.n: 2-4 g/L*).

Normalización progresiva en controles sucesivos (25/10/2014): INR: 0,91, tiempo de tromboplastina parcial activada: 36,4 segundos, tiempo de protrombina: 10 segundos, actividad de protrombina: 119%, fibrinógeno derivado: 5,8 g/L.

- Plaquetas: al nacimiento (20/10/2014): 267000/mm³. Trombopenia significativa a partir del 4º día de vida: 57000. Control posterior (4/11/2014): 587000/mm³. *Valores normales (vn) :150000-400000*

5. Neurológico

- Ecografía cerebral: a las 24 horas, importantes signos de edema cerebral con índice de resistencia (IR) de 0,64. Descenso del IR a las 48 horas: 0,55. Posterior mejoría de los signos de edema cerebral desapareciendo éste con incremento del IR.
- Electroencefalograma convencional (EEG convencional): A las 24 horas, severa depresión de la actividad eléctrica cerebral de fondo con presencia de crisis eléctricas.

Control a las 48 horas: la actividad eléctrica cerebral, aunque persisten periodos de baja amplitud, aparece de forma continua a lo largo del trazado y con una correcta sincronía interhemisférica. De forma

frecuente grafoelementos con morfología aguda en ambos hemisferios sin una traducción clínica aparente.

Control a los 4 días: Mejoría en relación al registro previo. Registro que muestra una actividad eléctrica cerebral de forma continua a lo largo del trazado, sin observarse asimetrías interhemisféricas. De forma ocasional aparecen grafoelementos de morfología aguda en ambos hemisferios sin traducción clínica aparente.

Control previo al alta (13/11/2014): Ritmos fisiológicos para la edad del paciente. De forma ocasional continúan apareciendo grafoelementos con morfología aguda en ambos hemisferios.

- Potenciales evocados tronculares: Alteración del impulso nervioso de la vía auditiva de forma bilateral con umbrales 30 dB.
- Resonancia magnética cerebral: Sin alteraciones significativas para su edad. No defectos de cierre ni meningoceles. Sistema ventricular de tamaño normal. Persistencia de cavidad del septo. Fosa posterior de configuración normal. Señal T1 conservada en vía piramidal. Patrón de mielinización acorde para su edad. No cavidades poroencefálicas ni signos de infarto agudo. No signos de hemorragia intracraneal ni colecciones axiales.

6. Cribado neonatal:

Realizado. Repetido el 6/11/2014 con tripsina inmunoreactiva > 60, se realizan mutaciones. El test del sudor a los 3 meses es normal.

Evolución por aparatos:

A su ingreso en UCI neonatal se conecta al respirador en modalidad asistido/controlado con volumen garantizado (A/C+VG), dado el compromiso hemodinámico se sustituye el catéter umbilical por otro de doble luz y se continúa con fluidoterapia y soporte inotrópico.

1. Neurológico

A su ingreso cumple criterios de encefalopatía hipóxico-isquémica grave. Tras la colocación de monitor de función cerebral se constata trazado inactivo y a las pocas horas trazado de brote-supresión. Se ha realizado en el hospital emisor y durante el transporte hipotermia pasiva, continuando en hospital receptor, tras la estabilización inicial, hipotermia corporal total inducida a 33,5°C durante 72 horas.

A partir de las 12 horas presenta crisis eléctricas frecuentes así como otras con correlato clínico, generalmente movimientos de pedaleo y de chupeteo. Precisa administración de fenobarbital (1 bolo), levetiracetan (2 bolos) y en varias ocasiones midazolam.

El EEG convencional realizado a las 24 horas de vida, además de una actividad cerebral severamente deprimida, se observan crisis eléctricas frecuentes. A partir de las 36 horas de vida experimenta cambio de trazado a discontinuo en el EEG integrado por amplitud (aEEG) y antes de cumplir 48 horas trazado continuo, coincidiendo con movimientos espontáneos frecuentes, apertura ocular y mayor respuesta a estímulos. A partir de ese momento no se objetivan crisis clínicas ni en el aEEG. En las horas siguientes se aprecia la aparición de ciclos vigilia-sueño en el aEEG.

En el control de EEG convencional a las 48 y 96 horas se confirma actividad cerebral continua aunque con alguna onda aguda aislada sin correlato clínico. Inicia alimentación enteral a los 4 días de vida, inicialmente mediante sonda nasogástrica y a partir del sexto día toma adecuadamente mediante succión.

RNM cerebral realizada a los 23 días de vida evidencia ausencia de alteraciones significativas.

2. Hemodinámico.

A su ingreso recibe perfusión de dopamina y dobutamina a 5 mcgr/Kg/min, precisando su incremento hasta 10 mcgr/Kg/min, ambas al constatarse hipotensión arterial. Mejoría significativa de la tensión arterial tras la administración de plasma. Posteriormente evolución hemodinámica favorable

permitiendo descenso progresivo del soporte inotrópico que se retira de forma definitiva a los 2 días de vida. En el estudio ecocardiográfico no se evidencia cardiopatía estructural ni signos de disfunción miocárdica, tan solo discreto derrame pericárdico adyacente a cavidades derechas sin repercusión hemodinámica.

3. Respiratorio.

Se conecta inicialmente a A/C+VG, con volumen corriente (VT) de 5 cc/Kg y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) hasta 0,6 probablemente en relación a hipertensión pulmonar transitoria inicial. Posteriormente rápida mejoría con descenso en las primeras horas de las necesidades de oxígeno. Presenta tendencia a la hipocapnia como modo de compensación fisiológica de la acidosis metabólica grave por lo que precisa descender VT hasta 4cc/Kg así como frecuencia respiratoria e incluso modalidad de ventilación mandatoria intermitentemente sincronizada con volumen garantizado (SIMV+VG). Se extuba a los tres días de vida coincidiendo con la fase de recalentamiento sin presentar incidencias respiratorias con posterioridad.

4. Metabólico-hematológico.

Presentó en las primeras horas hipoglucemia importante que se corrigió tras la progresiva estabilización cardio-respiratoria.

En relación al cuadro hipóxico-isquémico presentó importante disfunción hepática con elevación muy significativa de los niveles de enzimas hepáticas y coagulopatía significativa que precisó tratamiento con vitamina K, así como administración de plasma. Normalización en controles posteriores. Tras retirada de hipotermia se constata trombopenia, al alta de UCI el recuento plaquetario es de 57000. Durante el tratamiento con hipotermia se constata hipopotasemia moderada así como niveles de magnesio en límites bajos de la normalidad recibiendo aportes endovenosos para su corrección.

5. Infeccioso.

Recibe tratamiento antibiótico con ampicilina + gentamicina durante 7 días. Hemocultivo negativo. Presenta discreta elevación de los niveles de Proteína C reactiva entre el 4º y el 7º día de vida con tendencia descendente.

6. Alimentación.

Inicialmente a dieta absoluta con perfusión endovenosa con restricción de líquidos. Inicia nutrición parenteral a las 48 horas y aportes enterales al cuarto día de vida. Tolerancia enteral adecuada inicialmente mediante sonda nasogástrica y a partir del sexto día mediante succión. se retira nutrición parenteral el 26-10-2014.

Pasa a cuidados intermedios el 26-10-2014. Se mantiene con constantes y saturaciones normales. Realiza adecuadamente las tomas por succión con curva ponderal ascendente, inicia valoración por rehabilitación. Se le da de alta a los 25 días de vida para seguimiento ambulatorio, tras realización de resonancia magnética. Peso al alta: 3590.

Procedimientos:

- Cateterismo vena umbilical.
- Catéter venoso (Silastic).
- Radiografía tórax.
- Radiografía abdomen.
- Ecografía cerebral.
- Ecografía cardiaca.
- Resonancia magnética cerebral.
- Electroencefalograma.
- Hemocultivo.
- Ventiloterapia.
- Intubación endotraqueal.
- Alimentación enteral (sonda).
- Transfusión de plasma.
- Nutrición parenteral

- Antibioterapia.
- Administración de sedantes.
- Administración de inotrópicos.
- Hipotermia corporal total inducida.

Diagnósticos

1. Encefalopatía hipóxico-isquémica.

- Pérdida de bienestar fetal intraparto /acidosis fetal.
- Anoxia no especificada.
- Apgar 1 minuto < 4.
- Apgar 5 minuto < 7.
- Sufrimiento cerebral / coma / depresión.
- Convulsiones.
- Hipotensión arterial.
- Hipoprotrombinemia.
- Hiperglucemias de estrés.

2. Trombopenia post hipotermia.

3. Hipopotasemia durante hipotermia.

4. Hipomagnesemia durante hipotermia.

Evolución tras el alta

Revisión el 2/3/2015 (4 meses y 11 días)

Anamnesis

Los padres refieren no apreciar ningún problema en el desarrollo de su hija.

Alimentación mediante lactancia materna exclusiva sin incidencias destacables.

Exploración

General: Buen estado, normocoloreada e hidratada, muy activa y reactiva.

Antropometría:

- Peso en el percentil 25 para su edad.
- Perímetro cefálico por encima del percentil 10.
- Longitud en el percentil 10.

Desarrollo cognitivo, psicomotor y social: Sostiene la cabeza, agarra objetos, los manipula y los sigue con la mirada. Presente sonrisa social.

Exploración neurológica:

- Da la impresión de microcefalia, pero el perímetro cefálico está dentro de los percentiles adecuados.
- Reflejos osteotendinosos normales.
- Podría haber ligera hipertonicidad de extremidades superiores, pero no muy manifiesta. Vigilar en próximas revisiones.

Pruebas complementarias:

Electroencefalograma: normal.

Potenciales evocados: normal.

Pronóstico

Las consecuencias de la encefalopatía hipóxico isquémica sobre el neurodesarrollo y la calidad de vida del recién nacido justifican que, pese al aparente éxito de la hipotermia en el caso que nos ocupa, debamos incluir a nuestra paciente en un programa de seguimiento para identificar y tratar precozmente los problemas que puedan surgir.

Pese a la gravedad de la encefalopatía al nacimiento, los parámetros a valorar para deducir el pronóstico neurológico a corto y largo plazo de nuestra paciente, nos permiten ser optimistas:

- Normalización de la exploración clínica al alta.
- Normalización del registro continuo de aEEG en los primeros 4 días de vida.
- Resonancia magnética cerebral sin alteraciones significativas para su edad a los 23 días de vida.

Discusión

El caso que se presenta es un claro ejemplo de cómo la hipotermia terapéutica puede beneficiar a los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave.

Se ha de valorar la hipotermia cuando la exploración física al nacimiento junto con los resultados en las exploraciones complementarias, orienten al pediatra hacia una hipoxia-isquemia perinatal.

En sus primeras horas de vida, nuestra paciente cumple los criterios de inclusión propuestos por D. Blanco en su Guía de estándares para la aplicación clínica de la hipotermia (2):

1. Criterios de hipoxia-isquemia perinatal:

- Apgar ≤5 a los 5 minutos de nacer.
- pH valorado en la peor gasometría de la primera hora de vida (obtenida de cordón, arterial o venosa) ≤ 7,0.
- Déficit de Bases ≥16 mmol/L valorado en la peor gasometría de la primera hora de vida (obtenida de cordón, arterial o venosa).
- Necesidad de reanimación en sala de partos con presión positiva intermitente durante más de 10 minutos.

2. Encefalopatía hipóxico isquémica significativa (moderada-grave):

A. Convulsiones

B. Clínica de EHI moderada-grave:

- Estado de conciencia alterado y
- Tono anormal (hipotonía) y
- Reflejos primitivos anormales.

Por ello, se incluye a la paciente en el programa de hipotermia, iniciándose en el hospital emisor hipotermia pasiva para continuar con hipotermia corporal total en el hospital receptor.

Tal y como recomiendan las guías (2) basándose en la evidencia mostrada en numerosos ensayos clínicos (13), (14), (15), la fase de enfriamiento se inició antes de las 6 horas de vida, en el llamado periodo ventana, y la fase de mantenimiento de hipotermia se mantuvo 72 horas, tras ello se procedió al recalentamiento lento.

Siguiendo lo establecido en protocolos (7) y guías (2), durante estos días cruciales, se realizaron exploraciones clínicas regularmente, se monitorizó la temperatura central de forma continua mediante sonda rectal y la función cerebral mediante electroencefalograma de amplitud integrada. En esta prueba se apreció la evolución de los trazados, desde los severamente patológicos hasta los considerados normales (23) durante las 72 horas de hipotermia.

Pese al peligro asociado a la fase de recalentamiento, debido a la potencial aparición de convulsiones, episodios de apnea y alteraciones iónicas (12) entre otras complicaciones, en nuestro caso no se documentaron incidencias.

Durante la hipotermia se constató una leve bradicardia sinusal y plaquetopenia post-hipotermia, que no precisaron medidas adicionales. Ambos efectos adversos han sido recogidos como estadísticamente significativos en el último meta-análisis (5). También aparecieron hipopotasemia e hipomagnesemia que sí requirieron reposición endovenosa.

Previo al alta, se realizó una resonancia magnética, considerada prueba de elección para valorar la distribución de la lesión cerebral y el pronóstico (7). Debido a la posibilidad de falsos negativos en los primeros días de vida, se aconseja realizar dicha prueba entre los 7 y 21 días de vida (21). En nuestro caso, se realizó la prueba a los 23 días obteniéndose un resultado normal.

Al alta, la valoración de los factores pronósticos establecidos en los programas de seguimiento (21) son favorables:

- Exploración clínica normal.
- Resultados normales de las pruebas complementarias:
 - Electroencefalograma de amplitud integrada
 - Electroencefalograma convencional
 - Resonancia magnética

Pese a que en este caso se augura un buen pronóstico, como todo niño nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica, nuestra paciente se incluyó en un programa de seguimiento, que según las recomendaciones de Martínez-Biarge (21) habrá de durar hasta los dos años de edad como mínimo.

Conclusión

La hipotermia es un procedimiento seguro que ha mejorado el pronóstico de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Es necesario el seguimiento a largo plazo de todo paciente tratado con hipotermia para la evaluación del neurodesarrollo.

Bibliografía

- 1 García-Alix A, Martínez M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 18 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>
- 2 Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc) [revista en Internet]. 2011 [acceso 03 de febrero 2015]; 75 (5). Disponible en: http://www.se-neonatal.es/portals/0/publicaciones/guia_hipotermia_sen-2011.pdf
- 3 Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before post ischemic seizures in fetal sheep. Pediatrics. 1998; 102: 1098-106
- 4 Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, Delpy DT, Baudin J, Stewart AL, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res. 1989; 25:445-51
- 5 Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Sys Rev. 2013; CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3
- 6 Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976; 33:696-705
- 7 Unidad de neonatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza. Protocolos asistenciales. Hipotermia en la encefalopatía hipoxico isquémica del recién nacido. 2013

- 8 Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before post ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. 1998; 102: 1098-106
- 9 Thoresen M, Satas S, Loberg E, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unseadaated newborns pigs starting after severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*. 2001; 50: 405-11
- 10 Angeles D, Wycliffe N, Michelson D, Hoshouser BA, Deming DD, Pearce WJ, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res [revista en Internet]*. 2005. [acceso 18 de diciembre 2014]; 57: 873-8. Disponible en: <http://www.nature.com/pr/journal/v57/n6/full/pr2005161a.html>
- 11 Polderman K. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injures. *Lancet [revista en Internet]*. 2008 [acceso 15 mayo 2015]; 1955-1969. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S0140673608608375>
- 12 Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008;35: 749-63
- 13 Shankaran S, LaptookAR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonal SA, Donovan EF, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med [revista en Internet]*. 2005 [acceso 23 de febrero 2015]; 353:1574-8 Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcps050929#t=article>

- 14 Azzopardi DV, Strohm, Edwards AD, Dylet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med N Engl J Med* [revista en Internet]. 2009 [acceso 23 de febrero 2015]; 361: 1349-58. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0900854>
- 15 Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferreiro D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet* [revista en Internet]. 2005 [acceso 03 febrero 2015]; 365:663-70. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S014067360517946X>
- 16 Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91: F1 27-F1 31
- 17 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* [revista en Internet]. 2007 [acceso 15 febrero 2015]; 7:30 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/30> 7360517946X. 2007
- 18 Parakesh S, Shah MD, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to Treat Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med* [revista en Internet]. 2007 [acceso 15 febrero 2015]; 161 (10): 951-958 Disponible en: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=57132>
- 19 Sarkar S, Barks JD, Donn SM. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection?. *J Perinatol* [revista en Internet]. 2007 [acceso 13 mayo 2015]; 28: 117-122. Disponible en: <http://www.nature.com/jp/journal/v28/n2/full/7211882a.html>

- 20 Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, Vies LS. Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants With Asphyxia. *Pediatr Res [revista en Internet]*. 2010. [acceso 04 de abril 2015]; 126 (1). Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/e131.long>
- 21 Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Álix A, Salas S, Grupo de Trabajo de Hipotermia de la Sociedad Española de Neonatología. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81 (1): 52.E1-52.E14
- 22 Valverde E, García-Alix A, Blanco D. Monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía de amplitud integrada. *An Pediatr Contin [revista en Internet]* 2008. [acceso 03 de febrero de 2015]; 6(3). Disponible:
<http://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S169628180874873X>

TABLA 1. Clasificación de Sarnat de la encefalopatía hipóxico-isquémica (6).

	I (Encefalopatía leve)	II (Encefalopatía moderada)	III (Encefalopatía grave)
1. Conciencia	Hiperalerta	Letargia	Coma
2. Tono muscular	Normal/leve hipotonía	Hipotonía	Flacidez
3. Reflejos	Activo	Algo aumentados	Ausente
4. Mioclonías (clonus)	Presente	Presente	Ausente
5. Succión	Activa	Débil	Ausente
6. Reflejo de Moro	Exagerado	Incompleto	Ausente
7. Prehensión	Normal	Exagerada	Ausente
8. Pupilas	Dilatadas	Mióticas	Dilatadas, fijas
9. Oculocefálico	Normal	Hiperactiva	Reducido o ausente
10. Respiración	Regular	Variable	Apnea
11. Frecuencia cardiaca	Normal o taquicardia	Bradicardia	Bradicardia
12. Convulsiones	No	Comunes	Raras
13. Electroencefalograma	Normal	Bajo voltaje o período paroxístico	Periódico o isoeléctrico
14. Duración	24 horas	De 2 a 12 días	De horas a semanas.
15. Postura	Ligera flexión distal	Flexión distal importante, extensión completa	Descerebrado.

TABLA 2. Efectos secundarios de la hipotermia (7).

Efectos secundarios	Esperados	Excepcionales, pero potencialmente graves.
Cardiovasculares	Bradicardia sinusal (reducción de 14 latidos por minuto por cada grado de descenso de la temperatura). Inicialmente hipertensión y posteriormente hipotensión con aumento de la necesidad de inotrópicos.	Arritmia que requiere tratamiento o cese de la hipotermia. Alargamiento del PR y QT (puede ser potenciado por fármacos que tienen el mismo efecto).
Hematológicos	Plaquetopenia (disminución progresiva, 10-39% sin repercusión clínica). Alteración de las pruebas de coagulación. Otros: anemia, leucopenia	Complicaciones hemorrágicas o trombóticas
Respiratorios	Hipocarbia, provoca vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo cerebral. Espesamiento progresivo de las secreciones de las vías respiratorias.	Hipertensión pulmonar
Metabólicos	Hiperglucemia transitoria. Hipokaliemia.	
Inmunológicos	Inmunosupresión y efecto anti-inflamatorio con mayor riesgo de infección	
Renales	Insuficiencia renal.	
Hepáticos	Reducción del metabolismo de fármacos (fenobarbital, mórficos, vecuronio)	

TABLA 3: Calendario de seguimiento para los niños con EHI (21).

Grupo	1	2	3	4	5
Estimación del pronóstico en el momento del alta					
Grado de encefalopatía	Leve	Leve/moderada	Moderada/grave	Moderada/grave	Grave
Neuroimagen					
Afectación GT	No	Leve	No	Moderada-grave	Moderada-grave
Afectación SB	No/leve-moderada	No/leve-moderada	Extensa	No/leve-moderada	Extensa
Pronóstico general	Muy bueno. Discreto aumento del riesgo de problemas de aprendizaje y conductuales en edad escolar	Bueno. PC leve en 10-15%. Discreto aumento riesgo de alteraciones motoras finas, problemas de aprendizaje y conductuales en edad escolar	Intermedio. PC leve en 15-25%. Riesgo significativo de retraso cognitivo, alteraciones visuales y conductuales; microcefalia y epilepsia	Adverso. PC moderada-grave en 50-75%. Frecuentes trastornos de alimentación y comunicación; alteraciones visuales y epilepsia	Muy adverso. PC moderada-grave en > 90%. Muy frecuentes trastornos alimentación- comunicación; alteraciones visuales, microcefalia y epilepsia. Mortalidad elevada, especialmente si lesión tronco-encefálica
Edad posnatal. Planificación del seguimiento					
3 meses	—	—	—	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición. Remitir a NRL y equipo multidisciplinar	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición. Remitir a NRL y equipo multidisciplinar. Valoración riesgo vital

TABLA 3: continuación.

Grupo	1	2	3	4	5
Edad posnatal. Planificación del seguimiento					
6 meses	–	Evaluación general y neurológica. Remitir a NRL y rehabilitación si signos motores	Evaluación general y neurológica. (¡Perímetrocefálico!) Valoración función visual. Remitir a NRL y rehabilitación si signos motores	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición. Valoración función visual	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición. Valoración función visual. Valoración riesgo vital
9 meses-1 año	Evaluación general y neurológica. Considerar valoración auditiva	Repetir evaluación si exploración no enteramente normal a los 6 meses. Remitir a NRL y rehabilitación si signos motores. Valoración auditiva	Evaluación general y neurológica. Valoración auditiva	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición. Valoración auditiva	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición. Valoración auditiva. Valoración riesgo vital

TABLA 3: continuación.

Grupo	1	2	3	4	5
Edad posnatal. Planificación del seguimiento					
18 meses	–	–	Evaluación general y neurológica. Valoración formal del neurodesarrollo. Valoración psicológica/psiquiátrica si alteraciones conductuales	Continuar visitas cada 6-9 meses con el mismo esquema, según necesidades familiares. Evaluación trastornos comunicación y lenguaje. Evaluación nivel cognitivo y necesidades educativas (no utilizar tests de desarrollo o inteligencia sin adaptar) Evaluación recursos sociales	
24 meses	Evaluación general y neurológica. Valoración formal del neurodesarrollo	Evaluación general y neurológica. Valoración formal del neurodesarrollo			
> 24 meses	Evaluación neuropsicológica en edad escolar	Evaluación neuropsicológica en edad escolar	Evaluación neuropsicológica en edad escolar		
GT: ganglio-talámica; NRL: neurología, PC: parálisis cerebral; SB: sustancia blanca.					

TABLA 4: Evaluaciones durante el seguimiento (21) .

Evaluación	En qué consiste	Cuándo
Evaluación general	Estado de salud general, problemas de salud desde la última visita, medicaciones habituales	En todas las visitas
Evaluación neurológica	Exploración neurológica, incluyendo medición del perímetro cefálico. Entrevista orientada: aparición de convulsiones desde la visita anterior; tolerancia/efectos adversos de los anticonvulsivos y de otros fármacos, como los utilizados para tratar la espasticidad y la distonía (asegurar seguimiento regular por parte de Neurología Pediátrica). En niños con PC: repercusión funcional según la Clasificación de la Función Motora Grosera, detección precoz de la subluxación de cadera, otras complicaciones músculo-esqueléticas. dolor	En todas las visitas
Valoración de los trastornos de alimentación	Valoración del estado nutricional. Entrevista orientada: ¿qué come?, en niños con ¿cuánto duran las comidas?, ¿tiene trastorno motor de buen apetito?, ¿se alegra cuando es la hora de la comida?, ¿le gusta probar diferentes texturas y sabores?, ¿se atraganta con frecuencia?, ¿le cuesta beber?, ¿tose continuamente?, ¿cuántas veces en los últimos 6 meses ha tenido alguna infección respiratoria?, ¿ha necesitado ingreso por este motivo?, ¿ha sido alguna vez diagnosticado de neumonía por aspiración?, ¿tiene signos de reflujo gastroesofágico?, ¿toma alguna medicación para el reflujo?, ¿tiene estreñimiento?. Observar una toma/comida directamente en la consulta siempre que sea posible.	En todas las visitas

TABLA 4: continuación.

Evaluación	En qué consiste	Cuándo
Valoración de los trastornos de comunicación	Entrevista orientada: ¿habla, cuántas palabras usa?, ¿le entienden bien, en niños con incluidas las personas que no le conocen bien, o solo le entiende su familia?, ¿utiliza algún otro medio para comunicarse —señalar con los ojos o el dedo, distintas entonaciones de voz o gritos, gestos—?, ¿es capaz de transmitir sus gustos, necesidades y estados de ánimo?, ¿es capaz de expresar cuando tiene dolor? Observar directamente cómo se comunica el niño con nosotros y con sus familiares	En todas las visitas
Evaluación función visual	Defectos de refracción, movimientos oculares, presencia de estrabismo, agudeza visual, campos visuales, con lesión GT atención visual, integración significativa y/o visuomotora	A partir de los 6 meses en los niños
Evaluación función auditiva	Una vez antes del año de edad en todos los niños con EHI moderada o grave (considerar en los niños con EHI leve si presentan otros factores de riesgo o si hay sospecha clínica)	9-12 meses
Evaluación del neurodesarrollo	Evaluación del desarrollo mediante observación en la consulta e información proporcionada por los padres. Evaluación formal (test de desarrollo) alrededor de los 2 años. Cualquier test de desarrollo (Bayley, Brunet-Lezine, Batelle, otros) con el que el examinador esté familiarizado. No administrar sin adaptar a niños con discapacidad motora y/o neurosensorial	En todas las visitas. Test de desarrollo: 2 años
Evaluación neuropsicológica	Cualquier test de inteligencia o batería neuropsicológica (Wechsler, NEPSY, K-ABC). Evaluación conductual. Utilizar pruebas específicamente adaptadas en aquellos niños con discapacidad motora y/o neurosensorial	Entre los 5-7 años

ANEXO I

Las complicaciones que conlleva un electroencefalograma convencional, como son la necesidad de mantener una monitorización prolongada con una impedancia adecuada, el excesivo número de electrodos necesarios y la dificultad para interpretar los registros, han hecho del electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG), una técnica clave en las unidades de neonatología (22) .

Se trata de un método de monitorización continua de la función cerebral diseñado para analizar cambios y tendencias en la actividad eléctrica cerebral, así como detectar actividad paroxística .

El método de EEGa se basa en el análisis de la amplitud pico a pico de la señal eléctrica cerebral.

Se han propuesto diversas clasificaciones de patrones de aEEG basadas unas en el reconocimiento visual de patrones y otras en la amplitud del trazado. Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación (Hellstrom Westas) que está adaptada para recién nacidos a término que analiza tres aspectos en el trazado de aEEG (22)

1. Trazado de base
2. Ciclos vigilia-sueño
3. Convulsiones

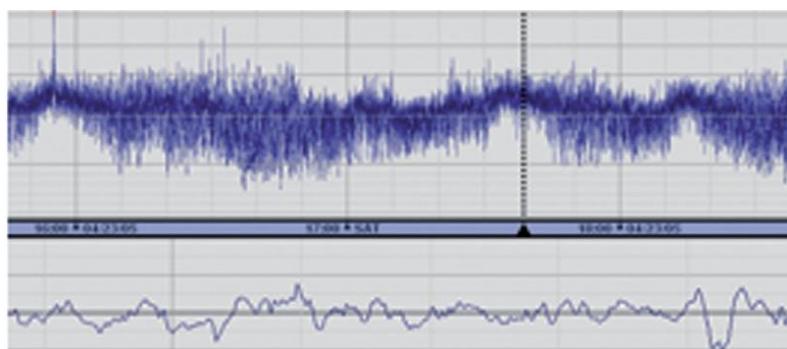
1. Trazado de base:

Describe el tipo dominante de actividad electrocortical en el trazado del aEEG (22):

Continuo: actividad continua con amplitud mínima entre 5-10 μ V y máxima entre 10-25 μ V. (Imagen 1).

Interpretación: es el trazado propio de un niño a término.

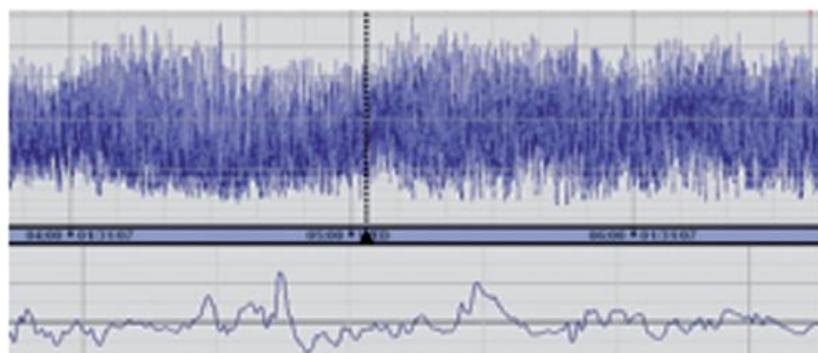
Imagen 1: aEEG con trazado continuo con ciclos vigilia-sueño.



Discontinuo: trazado discontinuo con amplitud mínima variable, pero <5 μ V y amplitud máxima >10 μ V. (Imagen 2).

Interpretación: patrón moderadamente alterado. Puede aparecer en recién nacidos bajo tratamiento sedante o anticonvulsivo y en nacidos pretérmino. Suele considerarse transitorio hacia un trazado normal o hacia uno patológico.

Imagen 2: aEEG con trazado continuo alternado con discontinuo con ciclos vigilia- sueño inmaduros .

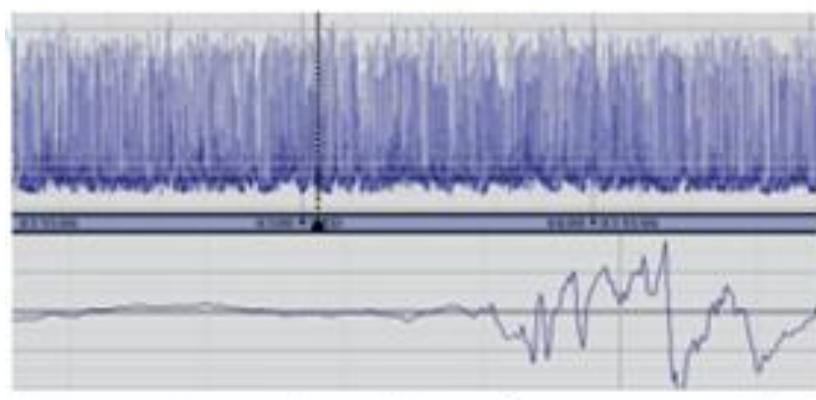


Brote-Supresión: trazado discontinuo con amplitud mínima sin variabilidad entre 0-2 μ V y brotes con amplitud >25 μ V. (Imagen 3).

- Severo: densidad de brotes es superior a 100 brotes/h.
- Leve: densidad de brotes es inferior a 100 brotes/h.

Interpretación: Trazado severamente patológico. El pronóstico del niño será peor cuanto más tiempo persista este patrón.

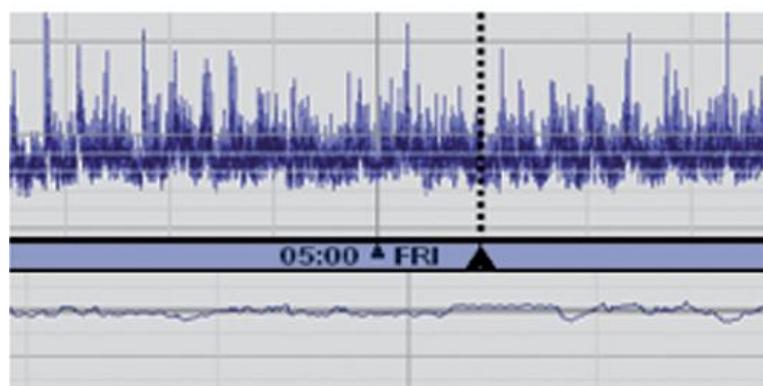
Imagen 3: aEEG con trazado brote- suspensión .



Bajo voltaje: trazado de base continuo de voltaje muy bajo ($\leq 5 \mu$ V). (Imagen 4).

Interpretación: Trazado muy patológico.

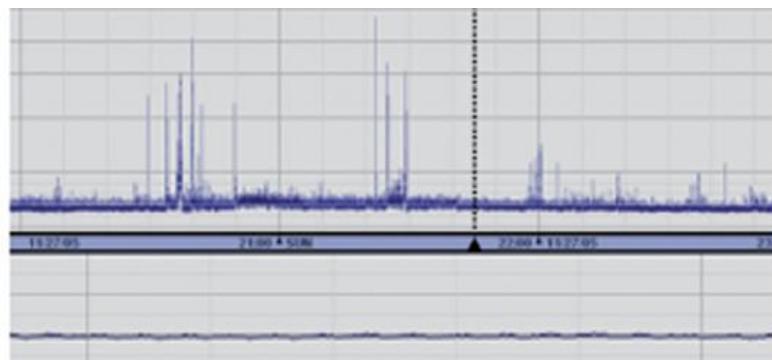
Imagen 4: aEEG con bajo voltaje.



Inactivo, plano: trazado isoeléctrico por debajo de 5 μ V. (Imagen 5).

Interpretación: Trazado severamente patológico.

Imagen 5: aEEG trazado inactivo .



2. Ciclos vigilia-sueño:

Los ciclos vigilia-sueño (VS) en el aEEG se caracterizan por variaciones sinusoidales suaves, principalmente en la amplitud mínima. La banda más ancha representa la actividad discontinua durante el sueño tranquilo, y la más estrecha corresponde a la actividad continua durante la vigilia o el sueño activo (22).

No ciclos VS: no variaciones cíclicas en el aEEG.

Ciclos VS inmaduro: algunas variaciones cíclicas de la amplitud mínima, pero no ampliamente desarrolladas. (Imagen 2).

Presencia ciclos VS: identificación de variaciones sinusoidales entre actividad continua y discontinua, con duración de los ciclos \geq 20 minutos. (Imagen 1).

3. Convulsiones:

La actividad convulsiva epiléptica en el aEEG se visualiza generalmente como una elevación abrupta en la amplitud mínima y una elevación simultánea en la amplitud máxima. La línea de EEG convencional debería mostrar actividad convulsiva simultánea (22). Las crisis pueden ser:

- **Aisladas**
- **Repetitivas:** con frecuencia superior a una por cada 30 minutos de intervalo. (Imagen 6).
- **Estatus epiléptico:** Actividad epiléptica continua durante más de 30 minutos. (Imagen 7).

Imagen 6: aEEG con crisis repetidas sobre trazado brote-suspensión.

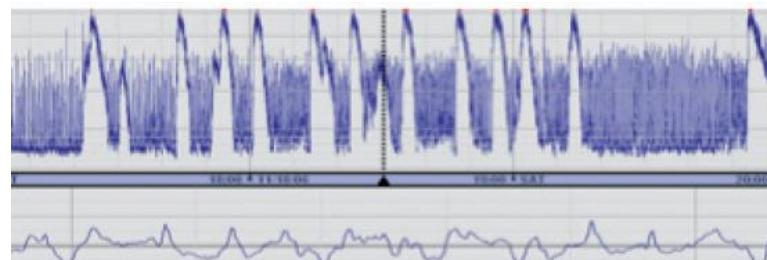


Imagen 7: aEEG con estatus epiléptico.

