

Tratamiento de la asfixia perinatal con hipotermia corporal total (Caso clínico)

Hernán González L¹., Paulina Toso M²., Javier Kattan S³.,
Tomas Mesa L.⁴, Eugenia Pérez⁵

Resumen

El manejo del RN de término asfisiado, ha mejorado gracias a la mayor disponibilidad de terapia intensiva, sin embargo, es poco lo que se ha progresado en su neuroprotección. **Caso clínico:** Recién nacido (RN) gravemente asfisiado, sometido a hipotermia corporal total. Madre de 38 años, diabética, inducida a las 38 semanas, desarrolla signos de sufrimiento fetal agudo. Se extrae un recién nacido con un peso de 4 545 g. Apgar 1-3-5. Requiere intubación y ventilación mecánica por apnea, un gas arterial a los 30 min muestra acidosis metabólica severa. A las 2 h de vida presenta signos de encefalopatía hipóxica isquémica grave y depresión difusa del voltaje en el electroencefalograma. Se somete a hipotermia corporal total a una temperatura rectal de 33° C a 34° C, durante 72 h no hubo efectos colaterales importantes. Se da de alta a los 10 días en buenas condiciones neurológicas. El seguimiento se realiza por 2 años. El test de Bailey da un puntaje de 82 en la escala motora y 95 en la escala mental. Este caso demuestra que este tipo de tratamiento es factible de realizar, si se selecciona adecuadamente al paciente, se inicia precozmente y cuentan con las condiciones de equipamiento y enfermería especializadas.

(**Palabras clave:** asfixia perinatal, tratamiento, hipotermia).

Rev Chil Pediatr 76 (3); 275-280, 2005

Treatment of perinatal asphyxia with total body hypothermia: a clinical case

Introduction: In spite of the improvements in the general management of the asphyxiated term infant, the best strategy for neuroprotection and the prevention of further brain damage is still unclear. **Objective:** to report a case of severely asphyxiated term newborn, treated with whole body hypothermia. **Case:** A 38 week gestational newborn, developed acute fetal distress during induction. Birth weight of 4 545 kg, apgar 1, 3, 5 requiring intubation and mechanical ventilation for persistent apnea. Severe acidosis, with BE of -21mEq/l was detected within 30 min from birth. After 2 hours there were signs of a grade II hypoxic ischaemic encephalopathy with an EEG showing diffuse amplitude depression. Total body hypothermia was started at 6 hours, with lowering of the rectal temperature to 33-34° C for 72 hours. There were no

1. Neonatólogo. Unidad de Neonatología. Profesor Adjunto de Pediatría. Hospital Clínico. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Neonatóloga, Instructor de Pediatría, Hospital Clínico. Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Neonatólogo. Profesor Auxiliar de Pediatría. Hospital clínico. Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Neurólogo Infantil, Profesor Adjunto de Pediatría. Hospital Clínico. Pontificia Universidad Católica de Chile.
5. Enfermera universitaria, Hospital Clínico. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 28 de diciembre de 2004, devuelto para corregir el 25 de mayo de 2005, segunda versión el 26 de mayo de 2005, aceptado para publicación el 30 de mayo de 2005.

Autor responsable: Hernán González L. E-mail: hgonz@med.puc.cl

adverse side effects and the patient was discharged at day 10 with a normal neurological examination. After 2 years of follow up there is normal psychomotor development. Conclusion: Whole body hypothermia is feasible in selected patients if well defined criterias, preciously initiated (within 6 hours of birth) and training nurse and adequate equipment are available.

(Key words: perinatal asphyxia, hypothermia, treatment).

Rev Chil Pediatr 76 (3); 275-280, 2005

INTRODUCCIÓN

La asfixia perinatal es todavía una causa importante de muerte, secuelas neurológicas graves y de trastornos del aprendizaje¹. Existen claros avances en el manejo intensivo del RN asfixiado y las nuevas técnicas de imagen, como la resonancia nuclear magnética, permitiendo la identificación de lesiones cerebrales que determinan el pronóstico a largo plazo^{2,3}, sin embargo, no ha habido progreso en el área de la neuroprotección y rescate neuronal de aquellos RN con encefalopatías graves moderadas y graves⁴. En los últimos años se han publicado numerosas investigaciones experimentales, sobre los mecanismos de injuria cerebral hipóxico isquémica, y sobre esta base se han intentado distintas estrategias para aminorar o prevenir el daño neuronal⁵. La hipotermia cerebral ha sido el método más exitoso en experimentación animal, y estudios de factibilidad y seguridad clínica indican que bien empleado no tiene efectos adversos importantes⁶. Presentamos en esta publicación el primer caso de asfixia en un RN de término tratada en Chile con esta nueva modalidad.

CASO CLÍNICO

Madre de 38 años, multipara de 2, portadora de una diabetes gestacional y sobrepeso (1,57 m, 96 kg). La ecografía prenatal mostró un feto sin malformaciones y con un peso estimado de 4 200 g. Se indujo a las 38 semanas, el trabajo de parto duró 22 h, RAM mostró meconio espeso y la monitorización reveló desaceleraciones variables complicadas. Después de un expulsivo de 7 min se extrajo un RN por fórceps con una circular reductible. El RN pesó 4 545 g, flácido, sin reflejos osteotendíneos, pálido y cianótico, requirió intubación y ventilación a presión positiva; a los 10 min por persistencia

de la apnea se conectó a ventilación mecánica. El Apgar fue de 1 al min, 3 a los 5 min y 5 a los 10 min. A los 30 min de vida, mostró compromiso grave de conciencia, sin tono muscular ni respuesta a los estímulos dolorosos. Los gases arteriales en ventilación mecánica mostraron un pH de 7,01, paCO_2 de 35 mmHg, paO_2 de 70 mmHg, Bicarbonato de 9,2 mEq/lit y exceso de base de -20,6 mEq/lit. Dado el grave compromiso neurológico, a las 2 horas de vida se realizó un electroencefalograma (EEG) estándar que mostró una depresión generalizada de voltaje sin actividad convulsiva. La ecotomografía cerebral fue normal. Además presentó compromiso cardiovascular requiriendo dosis máximas de dopamina (30 $\mu\text{g/kg/min}$), dobutamina (20 $\mu\text{g/kg/min}$) y bolos de suero fisiológico, para mantener la presión arterial dentro de un rango normal. Una ecocardiografía reveló un corazón estructuralmente normal, con un ductus arterioso persistente, hemograma y plaquetas normales, creatinina de 1,39 $\text{mg\%}$, hemocultivos negativos.

A las 5 horas de vida permanecía grave, con compromiso de conciencia, sin respuesta a los estímulos dolorosos, hipotonía intensa, y tendencia a la hipotensión arterial. Con el diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico Isquémica grado II, se obtuvo consentimiento de los padres y decidió iniciar terapia con hipotermia corporal total por 72 h. El procedimiento se realizó sobre una cuna de procedimientos, colocando al paciente desnudo sobre una frazada de hipotermia (Geymar de 38 x 53 cm, cod TP22G para equipo Cincinnati sub_Zero) a través del cual circula agua con una temperatura de 10° C. Se practicó control continuo de temperatura rectal y cutánea. Se mantuvo en ventilación mecánica, sedado con morfina, sin paralización, y se agregaron antiobioticos. La hipotermia se inició a las 6 horas de vida, lográndose una temperatura rectal de 33° C en 45 min. La temperatura rectal, fluctuó entre 33 y 34° C durante las 72 h que duró el procedimiento.

Los signos vitales mostraron una disminución inicial de la frecuencia cardíaca a 80 x min por un descenso de la temperatura a 31° C lo que se corrigió al aumentar la temperatura a 33° C. La presión arterial aumentó rápidamente y los requerimientos ventilatorios disminuyeron a una FiO_2 0,21, PIM 15, PEEP 5 mmHg, FR 20/min. Hasta la 12 h de vida la diuresis era de 0,35 ml/kg/min normalizándose en las horas subsiguientes. Un segundo EEG practicado a las 10 h de vida mostró una persistente depresión del voltaje, sin elementos convulsivos. No se administró fenobarbital ni ningún otro anticonvulsivante durante el periodo de hipotermia.

Se usaron drogas paralizantes sólo cuando se observó calofríos y aumento de la temperatura sobre 34° C. Los EEG de las 48 y 72 h no mostraron cambios significativos persistiendo la depresión de voltaje. A las 72 h se inició el recalentamiento en forma gradual de 0,5° C por hora lográndose una temperatura rectal de 37° C en 8 h. Al completar el recalentamiento presentó una convulsión tónico clónica, con un correlato en el EEG. Se administró una dosis fenobarbital (10 mg/kg) con lo que cedió rápidamente.

Se extuba sin problemas al 5° día de vida, al suspender la hipotermia y sedación el RN recuperó su motricidad, tono y reflejos, lloró activamente con los estímulos y recuperó el reflejo de succión. Un EEG de control reveló normalización del voltaje sin elementos convulsivos. La ecografía cerebral de control no demostró lesiones hipóxico isquémicas. El examen neurológico al alta, sólo mostraba un reflejo de Moro y de prehensión palmar disminuidos, el tono muscular y actividad eran normales. Se dió de alta a los 10 días de vida alimentándose al pecho. Una resonancia nuclear magnética practicada a los dos meses de edad no mostró alteraciones cerebrales. Se practicaron controles neurológicos a los 3, 8, 12 meses y 2 años que no revelaron secuelas motoras ni sensoriales. El test de Baileys practicado a los 2 años mostró un puntaje de 82 en la escala motora y 95 en la mental, y su desarrollo pondo estatural ha sido normal.

Discusión

El paciente que se presenta es el primer caso de asfixia perinatal, tratado con hipotermia corporal total en nuestro medio. La

decisión de usar un método nuevo para el manejo de patologías graves, es siempre difícil cuando no se cuenta con el respaldo de trabajos clínicos que lo avalen. En este caso se trataba de un paciente con evidencias de asfixia grave, encefalopatía hipóxia isquémica grado II de Sarnat y con un electroencefalograma precoz alterado. Las probabilidades de muerte o secuela grave, en estos recién nacidos, son superiores al 90%^{7,12}. Por otra parte, la seguridad del procedimiento está avalado por trabajos que demuestran que el método empleado es seguro^{6,13-15} y sin efectos colaterales importantes, excepto una tendencia a la bradicardia moderada¹⁶.

En los últimos 10 años se han diseñado estudios dirigidos a entender mejor los mecanismos del daño hipóxico isquémico producido por la asfixia intrauterina. Trabajos experimentales en diversas especies animales muestran que la injuria cerebral no es un evento único, sino más bien un fenómeno evolutivo que lleva a la muerte celular después de una cascada de reacciones celulares y bioquímicas. Existe un daño bifásico, inicialmente se produce una falla energética primaria, caracterizada por despolarización de la membrana celular, entrada de sodio, agua y desarrollo de edema cerebral; hay un aumento de la producción de radicales libres, liberación de exitotoxinas como glutamato, y acumulación de calcio intracelular^{17,18}, todos estos fenómenos llevando a un proceso de necrosis neuronal primaria. Por otra parte, el flujo vascular cerebral, que inicialmente esta disminuido aumenta considerablemente, acentuando la producción de radicales libres, y finalmente se produce el daño celular secundario en que las neuronas se destruyen por un proceso de apoptosis¹⁹. Esta fase está caracterizada por hiperemia, edema cerebral y convulsiones¹⁷.

Las características del daño hipóxico isquémico, indican que existe por lo tanto un periodo intermedio, antes del daño secundario, en que es posible intervenir interrumpiendo la cadena de eventos que llevan a la destrucción celular definitiva. Esta es la llamada ventana terapéutica, y evidencias experimentales sugieren que no dura más allá de 6 horas²⁰.

Los estudios clínicos basados en el tratamiento farmacológico de la asfixia no han demostrado eficacia hasta la fecha. La estrategia basada en la remoción de radicales

libres con allopurinol esta limitada a un estudio de 11 RNT con EHI, que mostró una mejoría parcial del EEG y flujo cerebral en aquellos RN tratados²¹. Los bloqueadores del calcio tienen enormes efectos colaterales sobre la presión arterial²². No existen estudios clínicos sobre el uso de antagonistas del glutamato y bloqueadores del hierro libre²³. La melatonina²⁴ y eritropoyetinas²⁵ se han usado experimentalmente y limitadamente en clínica en estudios no controlados. El fenobarbital se usa extensamente en el tratamiento de las convulsiones post asfícticas y ha sido usado en forma profiláctica en dosis de 40 mg/kg en dos estudios controlados^{26,27}, uno de ellos demostró una disminución de las secuelas en el grupo tratado a los 3 años, sin embargo, el escaso número de pacientes¹⁵ y la falta de un criterio estricto de inclusión no permite confirmar su utilidad. El análisis sistemático de los trabajos controlados hasta la fecha, no permite recomendar el fenobarbital como uso rutinario en la neuroprotección²⁸. El enfriamiento cerebral es la estrategia que ha tenido más impulso en los últimos años. Este método no es algo nuevo, existen comunicaciones que datan de 1964^{29,30} de estudios no controlados que sugirieron una mejor evolución neurológica en RN enfriados en baños de agua fría por 10 min post nacimiento. Sin embargo, los efectos deletéreos de una baja temperatura publicados en 1958 en prematuros impidió que esta estrategia fuera investigada más seriamente³¹.

Estudios realizados en diversos animales de experimentación han demostrado en forma concluyente que la disminución de temperatura corporal y cerebral de 3-4 grados bajo la basal disminuye la mortalidad y el daño neuronal secundario³²⁻³⁴, más aún, se han observado efectos protectores sobre las alteraciones conductuales en seguimientos más prolongados³⁵. Los mecanismos que explican este fenómeno no están claros pero se sugiere que el menor consumo de oxígeno secundario a la disminución del metabolismo celular permite un mejor acoplamiento del flujo vascular cerebral a los requerimientos energéticos. También, la menor temperatura disminuiría la producción de radicales libres y glutamato^{33,36}. Uno de los aspectos críticos de este tratamiento es que debe iniciarse muy precozmente, ya que la ventana terapéutica es corta, se ha demostrado experimentalmente que si se inicia la hipo-

termia más allá de las 6 horas, cuando se han desarrollado convulsiones, los efectos neuroprotectores desaparecen³⁷. También es vital la adecuada selección clínica de los pacientes que se pueden beneficiar con esta modalidad de tratamiento. El criterio de selección más aceptado, por 3 ensayos multicéntricos y colaborativos que se encuentran en su fase terminal, es que sólo deben ingresar RN de más de 36 semanas, con un Apgar inferior a 3 a los 5 min, y/o un pH de cordón inferior a 7,0 y/o exceso de base mayor de -15 mEq/lit en la primera hora de vida, con signos de encefalopatía moderada a grave y un EEG precoz, que muestre depresión mantenida de voltaje. Este es el grupo de RN que claramente se benefician de la hipotermia, con una disminución significativa de las secuelas neurológicas graves en seguimientos a 18 meses plazo, como fue demostrado en los resultados del primer trabajo multicéntrico de hipotermia cerebral selectiva³⁸. Existen todavía numerosas interrogantes con esta modalidad de tratamiento, como cuál es la temperatura ideal, por cuánto tiempo debe mantenerse el enfriamiento, velocidad de recalentamiento, uso de otros medicamentos además de la hipotermia como removedores de radicales libres y/o antagonistas del glutamato.

En resumen presentamos un recién nacido con asfixia perinatal grave, con altas probabilidades de secuelas neurológicas, tratado con hipotermia corporal total y con buena evolución neurológica a los 2 años de edad. Con este caso no podemos inferir que sea el tratamiento de elección para la asfixia perinatal grave, pero es la modalidad que más evidencia experimental y clínica tiene hasta la fecha. El procedimiento es factible de aplicar si se cuentan los elementos necesarios y se usa un estricto criterio de selección, intentándolo sólo en aquellos recién nacidos que potencialmente se pueden beneficiar. Existen en este momento 2 estudios multicéntricos, sobre el uso de hipotermia, próximos a publicarse lo que permitirá contestar esta pregunta.

REFERENCIAS

- 1.- Moster D, Lie RT, Markestad T: Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: 16-21.

- 2.- Kadri M, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy improves outcome prediction in perinatal CNS insults. *J Perinatol* 2003; 23: 181-5.
- 3.- Martin E, Barkovich AJ: Magnetic resonance imaging in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1995; 72: 62-70.
- 4.- Whitelaw A: Systematic review of therapy after hypoxic-ischaemic brain injury in the perinatal period. *Semin Neonatol* 2000; 5: 33-40.
- 5.- Vannucci RC, Perlman JM: Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100: 1004-14.
- 6.- Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998; 102: 885-92.
- 7.- Toh VC: Early predictors of adverse outcome in term infants with post-asphyxial hypoxic ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2000; 89: 343-7.
- 8.- Ekert P, et al: Predicting the outcome of post-asphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. *J Pediatr* 1997; 131: 613-7.
- 9.- Perlman JM, Risser R: Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics* 1996; 97: 456-62.
- 10.- Sehdev HM, et al: Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1030-4.
- 11.- Toet MC, et al: Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1999; 81: 19-23.
- 12.- al Naqeeb N, et al: Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103: 1263-71.
- 13.- Battin MR, et al: Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2003; 111: 244-51.
- 14.- Azzopardi D, et al: Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106: 684-94.
- 15.- Horan M, et al: A pilot investigation of mild hypothermia in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *J Pediatr* 2004; 144: 301-8.
- 16.- Thoresen M, Whitelaw A: Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106: 92-9.
- 17.- Inder TE, Volpe JJ: Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000; 5: 3-16.
- 18.- Nedelcu J, et al: Biphasic edema after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats reflects early neuronal and late glial damage. *Pediatr Res* 1999; 46: 297-304.
- 19.- Beilharz EJ, et al: Mechanisms of delayed cell death following hypoxic-ischemic injury in the immature rat: evidence for apoptosis during selective neuronal loss. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 29: 1-14.
- 20.- Gunn AJ, et al: Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998; 102: 1098-106.
- 21.- Van Bel F, et al: Effect of allopurinol on post-asphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics* 1998; 101: 185-93.
- 22.- Levene MI, et al: The use of a calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 567-74.
- 23.- Engidawork E, et al: Comparison between hypothermia and glutamate antagonism treatments on the immediate outcome of perinatal asphyxia. *Exp Brain Res* 2001; 138: 375-83.
- 24.- Fülöp F, et al: Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res* 2001; 31: 343-9.
- 25.- Aydin A, et al: Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Dev* 2003; 25: 494-8.
- 26.- Hall RT, Hall FK, Daily DK: High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 1998; 132: 345-8.
- 27.- Vargas-Origel A, et al: Prevention of hypoxic-ischemic encephalopathy with high-dose, early phenobarbital therapy. *Gac Med Mex* 2004; 140: 147-53.
- 28.- Evans DJ, Levene DMI: Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001240.
- 29.- Miller JA Jr, Miller FS, Westin B: Hypothermia in the Treatment of Asphyxia Neonatorum. *Biol Neonat* 1964; 20: 148-63.
- 30.- Westin B, et al: Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. *Surgery* 1959; 45: 868-79.
- 31.- Silverman WA, Fertig JW, Berger AP: The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958; 22: 876-86.
- 32.- Bona E, et al: Protective effects of moderate

- hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome. *Pediatr Res* 1998; 43: 738-45.
- 33.- *Gunn AJ, et al*: Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997; 99: 248-56.
- 34.- *Loidl CF, et al*: Effects of hypothermia and gender on survival and behavior after perinatal asphyxia in rats. *Physiol Behav* 2000; 68: 263-9.
- 35.- *Wagner BP, Nedelcu J, Martin E*: Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 2002; 51: 354-60.
- 36.- *Illievich UM, et al*: Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia. *Anesth Analg* 1994; 78: 905-11.
- 37.- *Gunn AJ, et al*: Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 1999; 46: 274-80.
- 38.- *Gluckman PD, et al*: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663-70.

AVISO A LOS LECTORES

Se comunica que los becados de pediatría y profesionales de la salud pueden suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$ 43.000 previa acreditación de su condición.