

Hipotermia corporal inducida en los recién nacidos con asfixia

(Body hypothermia induced in newborns with asphyxia)

Alberto Orozco Gutiérrez,^{*,****} Christian Alcocer Arreguín,^{*} Pamela Sauviñón Tejeda,^{*}
César Gil Rosales,^{**} Claudia Calderón Jiménez^{***,****}

RESUMEN

La hipotermia inducida es un tratamiento eficaz que se recomienda actualmente para reducir el riesgo de muerte y las secuelas asociadas con la hipoxia en los recién nacidos y en otras etapas de la vida. El paciente debe presentar un evento de asfixia con pH menor a 7.15 y DB mayor a 16 en la primera hora de vida. Un evento centinela o asfixia perinatal requiere más de 10 minutos de ventilación asistida al nacer, o un Apgar menor de 5 a los 5 minutos. Inicialmente debe estabilizarse el pH, CO₂, oxígeno y glucosa hasta 33-34 °C antes del enfriamiento en las primeras 6 horas de vida, manteniéndose durante 72 horas, vigilando la glucosa, presión arterial, diuresis, plaquetas y sangrado. Puede utilizarse un equipo automatizado o medios manuales para enfriar al paciente, monitorizando la temperatura rectal o esofágica, y manteniendo la temperatura deseada prendiendo y apagando el equipo de enfriamiento y la cuna térmica. Debido al gran número de casos que se presentan en México, la dispersión poblacional y las dificultades de traslado a toda Unidad de Terapia Intensiva Neonatal debe seguir un protocolo de enfriamiento.

Palabras clave: Hipotermia, asfixia perinatal, hipotermia corporal, mortalidad neonatal, secuelas neurológicas.

SUMMARY

Hypothermia is the only effective treatment to reduce mortality and sequelae in asphyxia. The patient should have a pH less than 7.15 with base deficit greater than 16 in the first hour of life, a sentinel event or perinatal asphyxia; required more than 10 minutes of ventilation at birth or Apgar score less than 5 at 5 minutes. Initially should stabilize the pH, CO₂, oxygen and glucose and start the cooling until 33-34 °C in the first 6 hours of life and maintain for 72 hours, monitor glucose levels, blood pressure, urine output, platelets, and bleeding. You can use equipment automatized or manual to cool the patient, and must monitor the rectal or esophageal temperature, once the baby has cooled should be maintained in the desired range using the cooler and radiant warmer. Due to the large number of cases occurring in Mexico, population dispersion and transport difficulties all Neonatal Intensive Care Units must create a cooling protocol.

Key words: Hypothermia, asphyxia, body hypothermia, neonatal mortality, neurological damage.

La hipotermia inducida es ahora un procedimiento indicado en los neonatos con asfixia perinatal y tiene una expectativa favorable para los neonatólogos y, en general, para quienes atienden adultos, pues ha mostrado ser un manejo terapéutico que ha reducido

el riesgo de muerte en estos enfermos al modificar el metabolismo celular, y particularmente, las necesidades de oxígeno. Es por este motivo que el médico debe conocer la causa por la que los niños precisan la reducción de su metabolismo basal al inducir un menor aporte de oxígeno; por tanto es necesario tener conocimiento del fundamento de la hipotermia, para poder entender con ello que la reducción en el aporte de oxígeno disminuye el metabolismo celular. Tal vez para entender mejor la causa de la hipotermia inducida en los neonatos, me ha parecido conveniente para el lector hacer preguntas y luego dar las respuestas que le permitan conocer mejor lo concerniente a la hipotermia inducida.

* Departamento de Neonatología. Hospital Ángeles Pedregal.

** Hospital Ángeles Puebla. Puebla, Pue.

*** Hospital General Ajusco Medio «Obdulia Rodríguez Rodríguez», SSDF.

**** Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Las preguntas que propongo hacer a los lectores suelen ser conocidas, y en caso de no recordar la respuesta, encontrarán el argumento, es decir, que la inducción de la hipotermia se fundamenta en conocimientos fisiológicos y bioquímicos conocidos por todos. Principiaré por hacer la primera de ellas:

1. ¿Cree usted que la hipotermia inducida en los neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) es una conducta correcta?

La respuesta a esta pregunta ha sido dada por varios autores, quienes mencionan que la hipotermia en los neonatos con EHI tiene menor riesgo de muerte (RR 0.74 [95% IC 0.58, 0.94], RD -0.09 [95% CI -0.16, -0.02], NNT 11 [95% CI 6, 50]). En el mismo sentido favorable, informan también esto en las secuelas neurológicas con una RR 0.68 (95% IC 0.51, 0.92), RD -0.13 (95% IC -0.23, -0.03).¹⁻³

2. ¿Qué criterios clínicos se deben seguir para decidir la aplicación de hipotermia en neonatos?

Criterios clínicos:

- A. Gasometría de la sangre del cordón y que el pH de ésta sea de 7.0 o menos, o tener un déficit de base mayor de 16 mmol/litro.
- B. Gasometría en la primera hora de vida que muestre un pH menor de 7.15, o bien, un déficit de base entre 10 y 16 mmol/litro.
- C. Sin gasometría, pero:
 - a. Con Apgar menor de 5 a los 5 minutos.
 - b. Con presión positiva por más de 10 minutos, en la reanimación neonatal.
 - c. Que haya un evento centinela, como: desaceleraciones, prolapso de cordón, ruptura de cordón, ruptura uterina, trauma materno, hemorragia masiva o hipoxia materna.^{2,4}

3. Severidad de la asfixia. ¿Cómo se clasifica?

En la primera hora de vida, la asfixia severa corresponde a un pH menor de 7; **moderada** con un pH entre 7.0 y 7.15. Los datos clínicos que permiten clasificar la asfixia en **moderada** o severa se mencionan en el *cuadro 1*.

4. ¿Cuándo se debe iniciar la hipotermia?

El niño con asfixia perinatal es un niño gravemente enfermo: tiene acidosis y gasto cardiaco bajo, lo que le conduce a hipotensión y a un estado de choque; ante esta condición hemodinámica inestable, someter al neonato a un manejo que implica alteraciones metabólicas resulta peligroso, por eso es muy importante que antes de iniciar la hipotermia se corrija en él el pH, la tensión arterial y la concentración de la glucosa pues hay evidencias que señalan que puede ocurrir un incremento exponencial del daño cerebral, cuando la hipoxia se asocia con hipoglucemia menor a 40 mg/dL (RR 18.5 CI 5-95%: 3.1-119.9, p: 0.001).⁶

Cabe mencionar que, en un momento crítico, la asfixia da lugar a una falla energética primaria, con reducción del flujo sanguíneo cerebral, lo que a su vez disminuye el aporte de O₂, glucosa y otros sustratos, aumentando el calcio intracelular y dando lugar a alteraciones en la regulación osmótica, generando con ello edema citotóxico y muerte celular.⁷ A esta condición metabólica le sigue una fase clínica latente, la que se caracteriza por la recuperación del metabolismo cerebral y la producción de energía, para después entrar a un estadio de falla energética secundaria, acompañándose de la activación enzimática de proteasas, lipasas, endonucleasas y fosfolipasas, así como también de la producción de radicales libres de oxígeno.

Cuadro 1. Clasificación clínica de la severidad de la asfixia. Modificado de: Solimano A. *Acute care of at risk newborns*. ACoRN Neonatal Society. Vancouver, British Columbia, Canada. August 2012.

Estado de consciencia	Letargo	Estupor o coma
Actividad espontánea	Disminuida	Ausente
Postura	Flexión distal o extensión completa	Descerebración
Tono muscular	Hipotonía local o general	Flácido
Reflejos primitivos		
Succión	Débil	Ausente
Moro	Incompleto	Ausente
Sistema autónomo		
Pupilas	Mióticas	Desviada, dilatada, sin respuesta
Frecuencia cardíaca	Bradicardia	Variable
Respiración	Periódica	Apnea

A este acúmulo masivo de alteraciones metabólicas por falta de la recaptación de neurotransmisores excitatorios, tales como el glutamato que actúa sobre los receptores postsinápticos (NMDA), da lugar a la entrada de calcio a las células, ocurriendo así la muerte neuronal por excitotoxicidad.

Por otro lado, el metabolismo anaeróbico celular genera radicales libres de oxígeno (O_2^- , H_2O_2 y OH), superando las defensas antioxidantes y originando alteraciones de la membrana celular y muerte tisular; también aparecen mediadores inflamatorios, como interleucina 1B y el factor de necrosis tumoral alfa, alterando de este modo la función celular, los factores de crecimiento y la síntesis de las proteínas.^{7,8}

Ante esta secuencia, el periodo de latencia es una ventana terapéutica para inducir la hipotermia pues, a medida que avanza el tiempo, aumenta el número de neuronas que se pierden. A este respecto Gunn y cols.,⁸ en un estudio experimental empleando fetos de ovejas a las que se les ocluyó la arteria carótida por 30 minutos, se dieron a la tarea de estudiar el número de neuronas parasagitales que perdieron según el tiempo de inicio de la hipotermia, contrastando sus hallazgos con los de un grupo sin hipotermia. Fue de esta manera que encontraron que las neuronas perdidas después de seis horas sobrepasaban el 50%, al compararlas con las neuronas perdidas por el grupo control, ocho horas después la pérdida de células neuronales fue aún mayor a 75%; es con base en esta información que la hipotermia se debe iniciar en las primeras seis horas de vida, cuando aún es posible recuperar hasta 50% de las neuronas que se perderán, lo que permite suponer que someter a un niño a la hipotermia con pocas expectativas de mejoría es éticamente cuestionable (Figura 1).

5. ¿Cómo se debe enfriar a los niños y a qué temperatura se deben mantener?

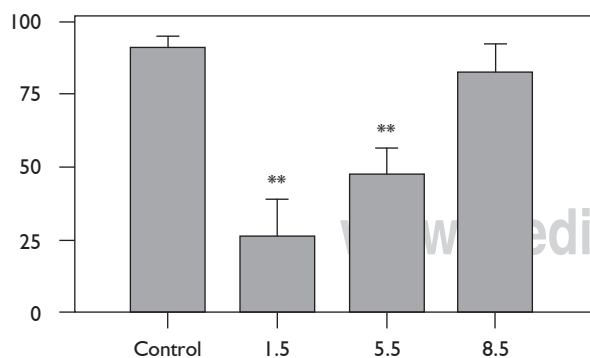


Figura 1. Porcentaje de neuronas parasagitales perdidas en relación con las horas transcurridas. Modificado de: Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr*. 2000; 12(2): 111-5.

El procedimiento para enfriar a los niños es sencillo, pues uno de los eventos fisiológicos en la asfixia perinatal es la tendencia a la hipotermia (Figura 2).⁹

Se debe mantener al neonato dentro de un rango de temperatura entre 32 y 34 °C por 72 horas, por lo que el niño requiere vigilancia estrecha, independientemente del método de enfriamiento. Se le debe colocar al niño un termómetro rectal o esofágico para monitorizar de manera continua la temperatura central; sin embargo, el empleo de equipos automatizados no excluye la vigilancia continua. En los equipos manuales, cuando la temperatura tiende a subir, debe reiniciarse el enfriamiento, y si tiende a bajar, puede encenderse la cuna de calor radiante.

El momento de mayor riesgo en el niño es durante el calentamiento, por lo que éste se debe hacer a un ritmo de 0.3 a 0.5 °C por hora, hasta llegar a los 37 °C, en un mínimo de 6 horas; es en esta etapa cuando frecuentemente aparecen arritmias y crisis convulsivas (Figura 3).¹⁰

6. ¿Es imprescindible un dispositivo para el enfriamiento/calentamiento que este provisto de «servocontrol»?

Aunque los resultados con este servocontrol para mantener la temperatura estable son mejores, hay informes acerca de equipos manuales que hacen posible mantener la temperatura dentro de los rangos deseables. A este respecto, en la figura 3 se hace una comparación entre los equipos manuales y automatizados de la temperatura en la que se observa que, con los equipos manuales, la temperatura se mantiene dentro del margen adecuado. La figura 4 muestra los resultados de cuatro niños que tu-

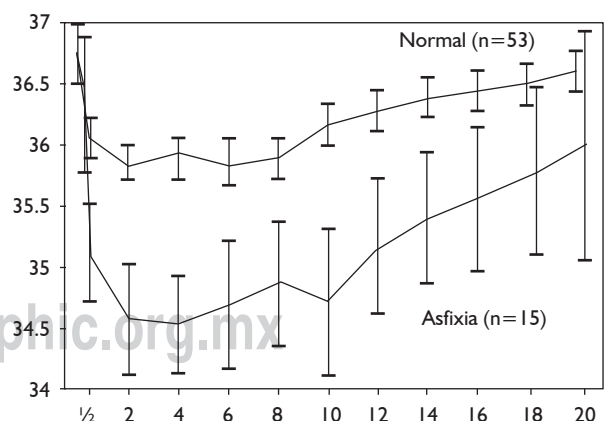


Figura 2. Temperatura axilar en niños asfixiados y niños sin asfixia. Modificado de: Robertson NJ, Kendall GS, Thayil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15: 276-86.

vimos oportunidad de manejar, con control manual de la temperatura y con resultados similares al estudio previo.

7. ¿Qué debe ocurrir durante el proceso?

El metabolismo de los niños disminuye, por lo que se debe registrar una bradicardia sinusal (14 latidos por

minuto por cada grado de hipotermia), la que puede llegar a registrar 60 lpm sin problema, siempre y cuando no se disminuya la presión arterial y la diuresis. Considerando que son niños cercanos o de término de la gestación, una TA media de 40 es aceptable.

Los efectos secundarios más comunes son hipotensión arterial, plaquetopenia y tiempos prolongados de

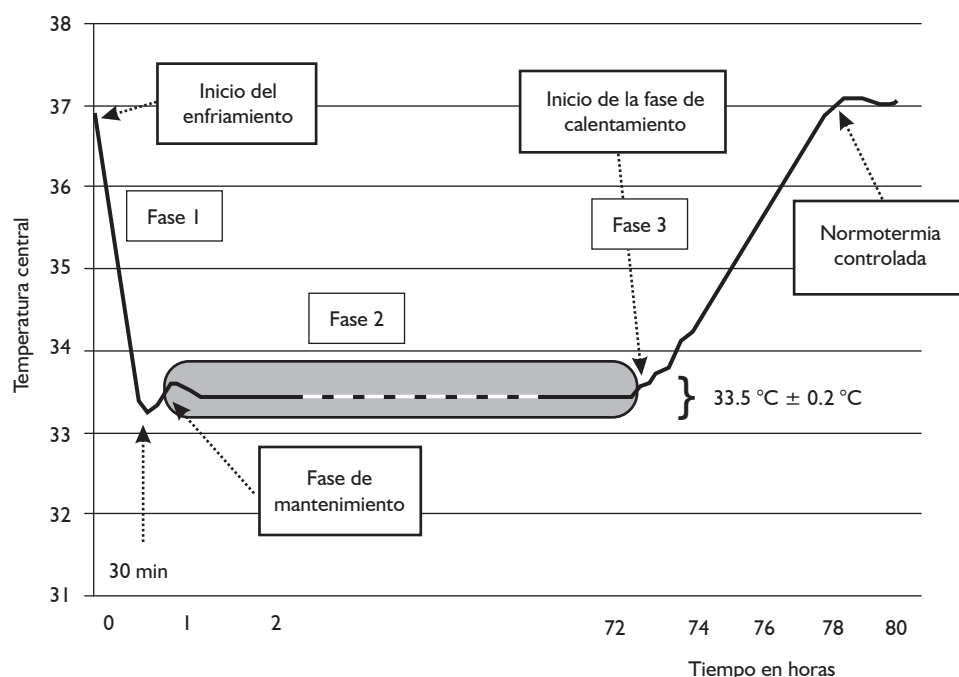


Figura 3.

Representación esquemática de la técnica. Modificado de: Robertson NJ, Kendall GS, Thayil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 276-86.

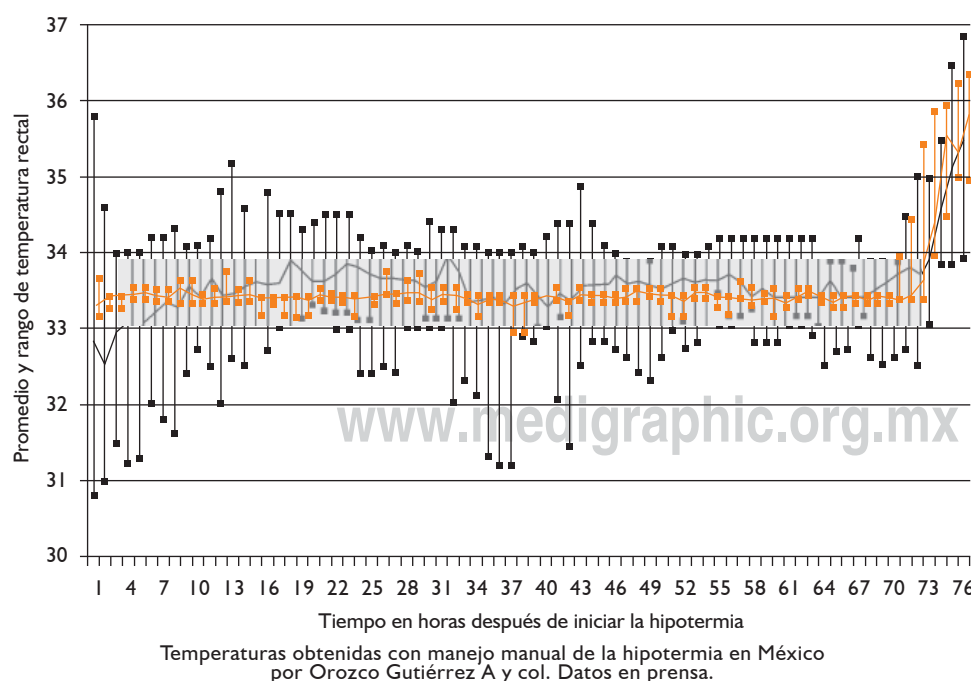


Figura 4.

Comparación entre la temperatura obtenida con equipo servo-controlado y el control manual de la temperatura. Modificado de: Robertson NJ, Kendall GS, Thayil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 276-86.

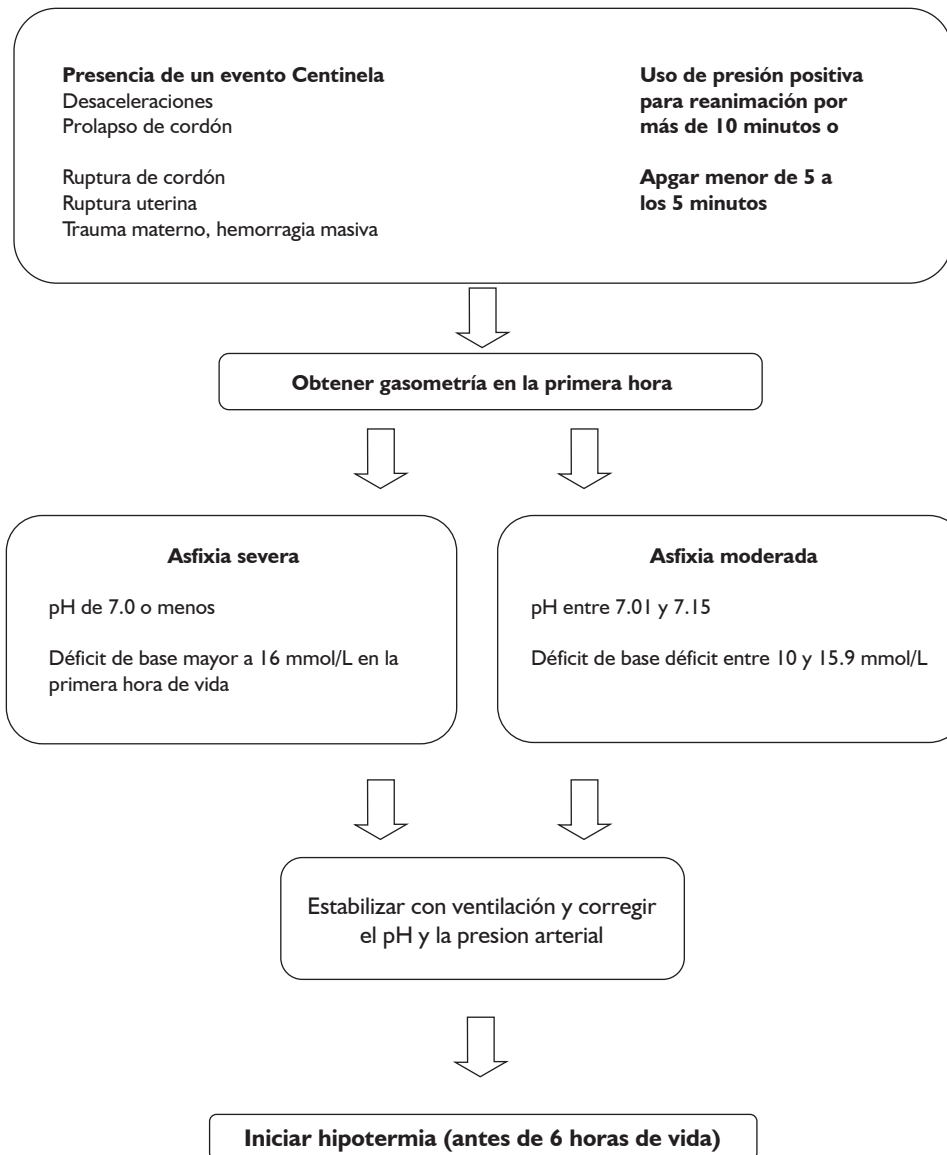


Figura 5.

Diagrama de flujo para el manejo de la hipotermia terapéutica.

sangrado. La hipotensión requiere manejo con aminos, la plaquetopenia menor de 50,000 requiere transfusión de plaquetas, y cuando los tiempos de coagulación están prolongados y con sangrado activo, se debe usar plasma.

Para someter a un paciente a hipotermia inducida es importante contar con la posibilidad de ofrecer apoyo ventilatorio, monitorizar el estado ácido-base, manejar aminos en forma segura y transfundir plaquetas y plasma.

La disminución del índice metabólico por la hipotermia inducida reduce los requerimientos energéticos y la velocidad de las reacciones bioquímicas, así como el gradiente entre la temperatura corporal y la del medio ambiente, disminuyendo con ello los requerimientos energéticos para la producción de calor;¹¹ es por todo esto que el ma-

nejo médico de estos niños se altera al disminuir el consumo de glucosa y por la eliminación de los fármacos, por lo que se debe considerar cuidadosamente en estos niños el empleo de sedantes, analgésicos, antibióticos y cualquier medicamento con efectos potencialmente tóxicos.

8. ¿Los niños deben estar intubados y se debe usar sedación?

En los niños despiertos, los escalofríos pueden incrementar el consumo de oxígeno entre 40 y 100%, lo cual no es deseable en niños con daño hipóxico. En los adultos, los escalofríos aumentan la mortalidad, pero en los niños es raro que éstos se presenten. Por otra

parte, es conveniente mencionar que en niños no se ha estudiado el efecto de la sedación y que la mayoría de los estudios clínicos en los Estados Unidos han sido en pacientes sin analgesia y que además en muchos hospitales la hipotermia se hace sin sedación, pero algunos estudios mencionan que el dolor puede disminuir los efectos benéficos de la hipotermia.¹² En el Reino Unido, es común el empleo de opioides e hidrato de cloral.^{12,13}

9. ¿La hipotermia se debe hacer sólo en los centros de referencia?

En un principio, se indicó que el manejo con ventilación asistida y el empleo de surfactante en niños con dificultad respiratoria deberían estar reservados para los llamados centros especializados de referencia; sin embargo, el incremento y dispersión de la población y la existencia de una cada vez mayor estandarización del manejo y el equipamiento en las Unidades de Terapia Intensiva, se ha ido generalizado el empleo de estas técnicas en beneficio de la población y, particularmente, en los niños.

En la actualidad, se estima que 10% de los niños nacidos en EUA precisan maniobras de reanimación, y de éstos, 1% nace con asfixia severa;¹⁴ de ser así, cabe estimar que en 2012 nacieron en México 1,901,934 niños¹⁵ y de éstos, 190,193 requirieron algún tipo de reanimación y 19,000 pudieron haber tenido asfixia severa y seguramente muchos tuvieron asfixia moderada sin contar con reanimación y la atención perinatal que deben recibir los niños recién nacidos.

En relación con esto, cabe agregar que entre 1990 y 2003, la mortalidad neonatal temprana se redujo al pasar de 12.7/1,000 a 9.5/1,000 nacidos vivos; en el mismo lapso, la mortalidad por asfixia neonatal se redujo de 5.3 a 5.0/1,000 nacidos vivos; y en 2003, la mitad de las muertes en la etapa neonatal temprana fueron por causa de la asfixia.¹⁶

Es lógico pensar que en un país con dos millones de kilómetros cuadrados, donde se estima una población de poco más de 112 millones de habitantes, sea todavía difícil contar con unidades hospitalarias que permitan salvaguardar la vida de dos millones de niños que nacen anualmente. No obstante, parece razonable insistir en la necesidad de contar con instituciones accesibles donde los niños tengan al nacer los cuidados que se merecen como mexicanos, por lo que queda aún mucho por hacer y particularmente en el desarrollo de un sistema de referencia accesible en corto tiempo, para lograr así que los niños lleguen con vida a los centros de enfriamiento antes de seis horas de haber nacido, lo que parece accesible dado que tenemos una red de hospitales de 2º nivel con ventiladores, bombas de infusión y capacidad para manejar niños críticamente enfermos. Aunque aún queda mucha tarea por hacer para lograr que todos los

niños nacidos en este país puedan llegar a su primer año de vida, y que puedan proseguir su camino.

Estamos convencidos que toda Unidad de Terapia Intensiva Neonatal debe tener y desarrollar un programa de «enfriamiento», y para lograr que la técnica sea tan rutinaria como ha sido ya la ventilación de los recién nacidos (Figura 5).

Referencias

- Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 4. Art. No: CD003311. Doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub2.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1574-84. Doi: 10.1056/NEJMcp050929.
- Gluckman DP, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9460): 663-70.
- Fanaroff and Martin's. *Neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant*. Elsevier Mosby, Philadelphia, PA. 2006: 941.
- Solimano A. *Acute care of at risk newborns*. ACoRN Neonatal Society. Vancouver, British Columbia, Canada. August 2012.
- Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*. 2004; 114: 361-6.
- Jerez-Calero A. Hipotermia en recién nacidos asfícticos. Protocolo de manejo. *Bol SPAO*. 2011; 5(2): 50-62.
- Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr*. 2000; 12(2): 111-5.
- Robertson NJ, Kendall GS, Thayil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15: 276-86.
- Polderman K. Application of therapeutic hypothermia in the Intensive Care Unit: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 757-69.
- Heldmaier G, Ruf T. Body temperature and metabolic rate during natural hypothermia in endotherms. *J Comp Physiol B*. 1992; 162: 696-706.
- Azzopardi D, Strohm B, Edwards A, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1349-58.
- Shankaran SLA, Ehrenkranz RA et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1574-84.
- American Academy of Pediatrics; American Heart Association. *Neonatal Resuscitation*. 6th. Association Guidelines for Neonatal Resuscitation, 2011.
- Sistema Nacional de Información en Salud. Secretaría de Salud México. Disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>
- Murguía SMT, Lozano R, Santos JI. Mortalidad perinatal por asfixia en México: Problema prioritario de salud pública por resolver. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005; 62: 375-83.

Correspondencia:
Dr. Alberto Orozco Gutiérrez
Camino a Santa Teresa 1055,
Héroes de Padierna, 10700, México, D.F.
E-mail: orozcogutierrezalberto@gmail.com