



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“NOVEDADES TERAPEUTICAS EN LA ENCEFALOPATIA
HIPOXICO ISQUEMICA NEONATAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: NICOLÁS ANDREE BERMEO OCHOA.

DIRECTOR: GEYSON GUSTAVO DELEY MUÑOZ.

CUENCA- ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“NOVEDADES TERAPEUTICAS EN LA ENCEFALOPATIA
HIPOXICO ISQUEMICA NEONATAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: NICOLÁS ANDREE BERMEO OCHOA.

DIRECTOR: GEYSON GUSTAVO DELEY MUÑOZ.

CUENCA- ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Nicolás Andree Bermeo Ochoa portador(a) de la cédula de ciudadanía N^o 0106082738. Declaro ser el autor de la obra: "NOVEDADES TERAPEUTICAS EN LA ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA NEONATAL", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 17 de Noviembre de 2021

F: 

Nicolas Andree Bermeo Ochoa

C.I. 0106082738

www.ucacue.edu.ec

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación va dedicado a mi padre Santiago Bermeo, a mi madre Maria Eugenia Ochoa y a mi abuela Magdalena Espinoza por el apoyo brindado en el transcurso de estos años académicos, siempre motivándome a ser un mejor profesional y alcanzar las metas propuestas desde el inicio de mi vida estudiantil, les agradezco de corazón todo su apoyo y gracias a ellos, es posible realizar mi sueño de alcanzar mi título de médico.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios por brindar salud para poder culminar mis estudios, a mi familia por el apoyo incondicional brindado durante toda mi carrera, a mis doctores por su enseñanza y dedicatoria hacia sus estudiantes, a la Universidad Católica de Cuenca por fomentar y apoyar a ser profesionales de calidad, a mi tutor Dr. Geyson Gustavo Deley Muñoz por su guía, sus conocimientos y dedicatoria para lograr este trabajo.

RESUMEN

La encefalopatía hipóxica isquémica es una patología que afecta a los neonatos, quienes sufrieron un proceso asfíctico durante el parto, esta patología tiene una incidencia a nivel mundial de 1.5 por cada 1000 recién nacidos vivos, la misma que trae complicaciones para el neonato, como daño neuronal, secuelas a largo plazo, déficit neurológico e incluso parálisis cerebral y la muerte, es por ello que se busca de manera oportuna llevar a un diagnóstico precoz, una correcta clasificación de la patología según su gravedad y así poder proceder a tratar al neonato de manera adecuada, para lo que es necesario un equipo capacitado y multidisciplinario que mantenga en constante supervisión. Como medida terapéutica que se ha implementado en los últimos años y demostrado un gran valor pronóstico, con mayor eficacia en este proceso asfíctico, es la hipotermia terapéutica, la misma que distintos autores refieren como el enfriamiento pasivo y controlado del neonato bajando la temperatura corporal a 33°C, mientras que la temperatura de la cabeza se mantiene a una temperatura de 34 o 35°C, este enfriamiento que se realiza para que tenga un efecto neuroprotector se debe comenzar dentro de las 6 primeras horas de vida y se puede mantener hasta las 72 horas, también encontramos otras medidas que nos ayudan durante este proceso como es la eritropoyetina que se ha encontrado efectos beneficiosos ya que ayuda aumentando la regeneración axonal y su revascularización, disminuyendo de manera conjunta estas terapias la mortalidad neonatal.

PALABRAS CLAVES: ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA ISQUÉMICA, HIPOTERMIA TERAPÉUTICA, NEUROPROTECCIÓN

ABSTRACT

Hypoxic-ischemic encephalopathy is a pathology that affects neonates who suffered an asphyxial process during delivery, this pathology has a worldwide incidence of 1.5 per 1000 live newborns, which brings complications for the neonate, such as neuronal damage, long-term sequelae, neurological deficit, and even cerebral palsy and death, which is why it is sought promptly to lead to an early diagnosis, a correct classification of the pathology according to its severity and thus proceed to treat the neonate properly, for which a trained and multidisciplinary team is necessary to maintain constant supervision. As a therapeutic measure that has been implemented in recent years and has shown great prognostic value, with greater efficacy in this asphyxial process, is therapeutic hypothermia, which different authors refer to as passive and controlled cooling of the newborn by lowering the body temperature to 33°C, while the head temperature is maintained at a temperature of 34 or 35°C, This cooling that is performed to have a neuroprotective effect should be started within the first 6 hours of life and can be maintained up to 72 hours, we also find other measures that help us during this process such as erythropoietin that has been found beneficial effects as it helps to increase axonal regeneration and revascularization, decreasing together these therapies neonatal mortality.

KEYWORDS: HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY, THERAPEUTIC HYPOTHERMIA, NEUROPROTECTION

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
OBJETIVOS	8
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	8
INTRODUCCIÓN	9
METODOLOGÍA.....	10
MÉTODOS DE BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN.....	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión.....	10
PROCEDIMIENTO PARA RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN.....	11
PROCESOS ÉTICOS	11
MARCO TEÓRICO.....	12
DEFINICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA (EHI)	12
FISIOPATOLOGÍA	12
FACTORES DE RIESGO.....	13
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	15
CLASIFICACIÓN	15
Criterios de inclusión.....	16
TRATAMIENTO.....	17
RESULTADOS	25
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los nuevos métodos terapéuticos utilizados para la encefalopatía hipóxico isquémica neonatal.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Describir las principales causas de la encefalopatía hipóxico isquémica neonatal.
- Investigar el método terapéutico más eficaz para el manejo de encefalopatía hipóxico isquémica neonatal.
- Analizar la efectividad del tratamiento en los neonatos con los diferentes grados de severidad de acuerdo a la escala de Sarnat en la encefalopatía hipóxico isquémica.
- Comparar los hallazgos descritos en diferentes investigaciones sobre el tratamiento y la prevención de la patología.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es una patología que se caracteriza por la presencia de un síndrome que causa disfunción neurológica de forma secundaria a la restricción de oxígeno al cerebro en etapas del nacimiento. Se ha correlacionado a esta patología como una de las principales causas que llevan a una alta morbimortalidad y sobre todo a una discapacidad neurológica de manera permanente, entre estas repercusiones encontramos parálisis cerebral, problemas cognitivos, crisis convulsivas y secuelas en el comportamiento cuando esta es severa, pudiendo llevar hasta la muerte asfíctica del recién nacido.(1-3)

Su incidencia estimada a nivel mundial se encuentra entre 1.5 por cada 1000 recién nacidos, y la mortalidad va de los 136 millones de nacidos, alrededor de 1 millón fallecen por asfixia al nacer, en contraste la Organización Panamericana de la Salud (OPS) registró un estimado de muerte perinatal de 52.8 defunciones por cada 1000 nacidos vivos, mencionando países como Perú con una tasa de mortalidad de 23 casos por cada 1000 nacidos vivos, Colombia con un reporte de 24 de cada 1000, Brasil con el 22 por cada 1000 y en Ecuador según la base de datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) el porcentaje de mortalidad alcanzo cifras de 3,69% lo que corresponde a 112 del total registrados de fallecimientos cuantificados en 3042 para el 2016, para el 2018 y debido a las nuevas guías de manejo del ministerio de salud pública (MSP), de 1709 defunciones neonatales se registró que 4,7% fueron por un proceso asfíctico durante y post parto.(1,3,4)

Tomando en consideración estas cifras se coloca a la encefalopatía hipóxico isquémica como un problema de morbí-mortalidad neonatal a nivel mundial, es por esto que las investigaciones buscan reducir este índice implementando avances terapéuticos para lograr de una manera eficiente, el descenso de complicaciones, es aquí que varias sociedades pediátricas en diversos países han recomendado la aplicación de la hipotermia como tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica, ya que esta juega un rol fundamental para mejorar los pronósticos de calidad de vida, sobrevivida a corto y largo plazo; sin embargo, se busca una aplicación clínica fácil y eficiente, ya que en distintos países e incluso dentro de las

regiones de un mismo país, no llegan a la aplicación de este método terapéutico a manera de protocolo para el manejo de estos pacientes.(5)

METODOLOGÍA

MÉTODOS DE BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

En el presente trabajo, se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos científicos de calidad entre cuartil 1 y cuartil 4, publicados en los últimos 5 años (2016-2021) encontrados en bases de datos científicas avaladas como Scielo, Google Académico, PudMed, Sciendirect, Scopus, de diferentes países e idiomas.

Para realizar la búsqueda de interés científico, se utilizaron términos de búsquedas tales como: “Encefalopatía hipóxico Isquémica Neonatal”, “tratamiento de la EHI”, “Epidemiología de la Encefalopatía Hipóxico Isquémica”, “Avances terapéuticos en la EHI neonatal”, “Hipotermia Terapéutica en neonatos con Encefalopatía Hipóxico Isquémica”

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

Artículos de calidad, verificados y aprobadas como artículos científicos, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas, meta análisis, estudios retrospectivos, que se hayan publicado en un periodo entre 2016 al 2021, sin discriminación de país.

Criterios de exclusión

- Investigaciones cualitativas
- Tesis de pregrado y posgrado
- Paginas medicas de internet
- Artículos que no sean publicados en los últimos 5 años

PROCEDIMIENTO PARA RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN

Recopilación de artículos médicos de calidad científica ente el cuartil 1 al cuartil 4, mediante palabras claves como las anteriormente mencionadas, se procedió a realizar un análisis de la información y comparación entre lo previamente descrito en los distintos artículos para realizar una descripción de información confiable que responda los objetivos planteados, respetando tanto criterios de inclusión como de exclusión.

PROCESOS ÉTICOS

- Revisión bibliografía con fines investigativo
- Revisión y aprobación bajo normas establecidas por el comité de bioética de la Universidad Católica de Cuenca
- El autor de esta revisión bibliográfica no presenta conflicto de interés
- El autor intelectual de la investigación realizada afirmo que no realizo plagio de otras investigaciones y obtuvo la información bajo las normas de bioética

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA (EHI)

Según la guía del ministerio de salud pública del Ecuador se define como un síndrome neurológico que se manifestará dentro de los primeros días de nacido y se caracterizará por la dificultad que presentará para su respiración, junto con alteraciones del estado de conciencia, del tono muscular, reflejos, pudiendo provocar convulsiones.(3)

FISIOPATOLOGÍA

El daño que se produce a nivel encefálico va a estar dado de manera secundaria a la noxa hipóxico que sufrió el neonato al momento del nacimiento, la encefalopatía será un proceso que ocurrirá en 2 etapas. De manera inicial la afectación producida por la asfixia provocará un decrecimiento del flujo sanguíneo hacia el cerebro y de manera sistémica lo que causará un daño primario, debido a esta deprivación de oxígeno y glucosa, lo que llevará a un daño de manera directa a las células neuronales y su muerte en cuestión de minutos, si la disminución del flujo sanguíneo no es muy intensa, el organismo priorizará este flujo de las arterias cerebrales anteriores hacia las posteriores con el objetivo de priorizar la perfusión del tallo cerebral, cerebelo y los ganglios basales.(6,7)

Si el descenso del suministro de flujo sanguíneo hacia el cerebro se mantiene dará inicio a una cadena de eventos, en una fase aguda provocará la activación del metabolismo anaerobio con descenso del trifosfato adenosina generando aumento de ácido láctico y disminución el transporte celular con depósito de sodio, calcio y agua.(7)

Una vez que la membrana se despolariza, se da la liberación celular de glutamato permitiendo el ingreso del calcio a la célula mediante los canales de N-Metil D

aspartato, provocando excitotoxicidad. Otra afectación dada por la peroxidación de ácidos grasos por radicales libres de oxígeno producirá mayor daño a las células, lo que llevará a un fallo energético, con acidosis, peroxidación de las grasas, liberación del glutamato y efectos nocivos del óxido nítrico, todo esto desencadenado la necrosis celular y apoptosis.(2,7)

En primera etapa o fase latente puede existir una recuperación dentro de los 30 a 60 min después del comienzo de la encefalopatía hipóxico isquémica, la misma que puede llegar hasta 1 a 6 horas, la cual se caracterizará por la recuperación del metabolismo aeróbico, el edema provocado y la apoptosis. La segunda etapa, en contraste a la primera habrá un empeoramiento que va de 6 a 15 horas del comienzo de la EHI, el cual se destaca por edema citotóxico, insuficiencia energética y excitotoxicidad secundaria a la deficiencia de las mitocondrias que provocan apoptosis y deterioro en la clínica. En esta fase es donde se producen las convulsiones, la tercera etapa ya se presentará meses después donde seguirá presentando una apoptosis tardía, astrogliosis y remodelamiento del daño cerebral.(3,6,7)

FACTORES DE RIESGO

Según la guía del MSP del año 2019, menciona 3 tipos de factores de riesgo que pueden causar una encefalopatía hipóxico isquémica neonatal, los cuales se detallan a continuación:(3)

Factores maternos:

- Anemia
- Pre eclampsia
- Eclampsia
- Primigesta
- Diabetes gestacional
- Fiebre materna

- Controles deficientes

Factores fetales:

- Macrosomia fetal
- Polihidramnios
- Restricción de crecimiento
- Oligohidramnios
- Líquido meconial
- Anomalías fetales
- Hidropesía fetal

Factores natales:

- Partos por cesárea de emergencia
- Anestesia general
- Partos instrumentales
- Distocia de hombros
- Corioamnionitis
- Desprendimiento de placenta
- Líquido meconial
- Administración de narcóticos dentro de las 4 horas previas
- Hemorragia feto-materna
- Inserción de cordón velamentosa
- Compresión del cordón umbilical
- Presentación anormal

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dentro de las manifestaciones clínicas de la EHI neonatal tenemos como principales las alteraciones del estado de conciencia, pérdida del tono muscular y de sus reflejos, con una alta posibilidad de sufrir una crisis convulsiva. También se presenta en un alto porcentaje dificultad respiratoria la cual es asociada con una encefalopatía en sus etapas iniciales.(6)

CLASIFICACIÓN

La Academia Americana de pediatría nos clasifica a la EHI como leve, moderada y grave, y nos define a la asfixia neonatal moderada como un recién nacido que presente una acidemia tanto metabólica como mixta con un ph <7.1 tomado de una muestra de sangre de vena umbilical, la misma que será obtenida en el momento del nacimiento, o cuando se evidencie un Apgar entre 4 y 6 o un Apgar que sea menor 5 minutos de 6 o 7, o el mismo que presente secuelas neurológicas las cuales pueden ser: hipotonía, convulsiones o coma, o de igual manera que se evidencie compromiso multiorganico. Abhishek y colaboradores en su artículo publicado en el presente año añaden a esto criterios, que el neonato necesite una ventilación asistida por más de 5 minutos al momento de su nacimiento la cual sea con ventilación positiva, con bolsa, mascarilla o tubo y bolsa, o a su vez que haya requerido ventilación mecánica.(8–10)

De igual manera, la Academia Americana de pediatría define a la asfixia neonatal severa como una acidosis metabólica o mixta con un ph menor 7 y exceso de base de -16 tomado al momento de nacer del cordón umbilical, con Apgar de 1 minuto que sea menor 3, Apgar a los 5 minutos menor 5, en presencia de secuelas neurológicas más un compromiso multiorganico como puede ser de riñón, hígado, pulmón, intestino o corazón (8,11)

La clasificación de la Encefalopatía hipóxico- isquémica de Sarnat y Sarnat, sobre la encefalopatía moderada o grave la cual se define como convulsiones clínicas o

la representación de 1 signo, en 3 de las 6 categorías que abarca esta clasificación.(12)

Grado de encefalopatía escala Sarnat y Sarnat		
Categoría	Moderada	Grave
Nivel de conciencia	Letargo	Estupor, coma
Actividad espontanea	Disminuida	Sin actividad
Postura	Flexión distal Extensión total	Brazos extendidos y rotados internamente Piernas extendidas con pies en flexión plantar forzada
Tono	Hipotónico	Flácido
Reflejos primitivos	Reflejo de succión débil Reflejo de Moro incompleto	Ausencia de reflejo de succión y reflejo de Moro ausente
Sistema autonómico	Pupilas contraídas Bradycardia Respiración periódica	Variables, desiguales, no reactivas a la luz, dilatadas. Frecuencia cardíaca variable Apnea

Fuente: Sociedad Argentina de Pediatría, (2017)

Criterios de inclusión

En la identificación de neonatos con encefalopatía hipóxico isquémica que son aptos para recibir una terapia con hipotermia tenemos que la edad gestacional debe ser mayor o igual a 35 semanas, una edad posnatal menor o igual a 6 horas de haber nacido sin que se haya previamente realizado un control de temperatura central y la identificación de un suceso centinela, para poder hablar de un proceso de EHI perinatal, será primordial que se evidencie una alteración neurológica aguda la

cual es desencadenada por la ausencia adecuada de oxígeno durante el trabajo de parto o en el parto mismo.(12)

Dentro de los eventos centinelas que nos guían, es la evidencia o constatación de una frecuencia cardíaca fetal inestables sumado a esto eventos como: prolapso de cordón, distocia de parto, desprendimiento de placenta, rotura uterina, hemorragia materna, embolia del líquido amniótico, bradicardia fetal grave, paro cardiorrespiratorio, expulsivo prolongado, los cuales llevan a una mayor posibilidad de que el neonato sufra una EHI.(12)

El instituto universitario hospitalario de Ullevål, Oslo en Noruega, Skranes y colaboradores realizaron un estudio donde analizaron el beneficio y efectividad de realizar los criterios diagnósticos cotidianos como son los fisiológicos, clínicos y neurológicos en comparación a criterios neurológicos más completos, donde recomiendan la implementación de lo mencionado anteriormente más un criterio de depresión de voltaje del electroencefalograma o su evaluación a partir de la traza del electroencefalograma integrado en amplitud, justificando que se debe realizar una correcta clasificación del neonato en leve, moderado o grave ya que se ha demostrado un efecto beneficioso de la hipotermia en grados moderados a graves, sin embargo no se evidencia beneficio de indicar una terapia de enfriamiento a recién nacidos que se encuentren en una clasificación leve.(13)

TRATAMIENTO

Durante el siglo XX se comenzaron a realizar estudios preclínicos sobre la hipotermia terapéutica (HT), basando sus estudios en una hipotermia cerebral implementada dentro de las 6 horas de vida, tras sufrir una afectación hipóxico-isquémica en el momento del nacimiento la cual buscaba reducir de manera significativa el daño y mejorar la recuperación. Siglo XXI se comienzan a realizar varios ensayos aleatorios en los neonatos con un diagnóstico de EHI de moderada a grave, los mismos que mostraron que la HT, la cual se basaba en disminución de 3 a 4 °C, con un comienzo precoz antes de alcanzadas las 6 horas de vida y

mediante 72 horas se lograba alcanzar una reducción de morbilidad y discapacidades. Entre los primeros hallazgos que se obtuvo como menciona Filippi y colaboradores en los neonatos tratados con hipotermia de cuerpo completo se evidencia que esto reduce el daño de los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca, mientras que cuando solo se reducía la temperatura de la cabeza esta mostraba más efectividad para la protección de la corteza. Esta terapia es considerada una herramienta de prevención y tratamiento en países ya desarrollados; sin embargo, a nivel de Latinoamérica, por ejemplo: Uruguay comenzó su uso desde el 2009, Argentina lo implementa en el 2011, y en Honduras es hasta el 2017 que aplican esta terapia como protocolo de tratamiento en neonatos con EHI, esto debido a la baja disponibilidad en países en desarrollo ya que esto representa un alto costo en relación al equipo necesario para un correcto manejo de los neonatos, así como se necesita red estables de suministros de luz para el mantenimiento y adecuado funcionamiento de la hipotermia; a pesar de ello se puede manejar en países que no cuenten con la infraestructura y/o equipos previamente mencionados, pero entra en dilema ético como nos menciona Leaw y colaboradores en su artículo, recalcando que la hipotermia no siempre demuestra una neuroprotección, por lo que se busca comprender la patogenia de manera más eficaz en busca de nuevas medidas terapéuticas y reducir la prevalencia de un deterioro neurológico. (14–17)

Dentro del tratamiento que abarca la encefalopatía hipóxico isquémica neonatal tenemos la denominada hipotermia terapéutica (HT), la misma que consiste en disminuir la temperatura corporal del recién nacido de una manera supervisada y controlada entre unos 33 a 34 grados centígrados, entre las primeras 6 a 72 horas según nos menciona la revista mexicana, Uruguay manifiesta que el enfriamiento del neonato debe ser en 34 a 35 grados centígrados de la cabeza y la temperatura corporal total alrededor de los 33,5 grados, compartiendo la hora de inicio y el tiempo de tratamiento, Manotas y colaboradores en su artículo publicado en México están de acuerdo con lo mencionado por los otros autores, pero aporta que el enfriamiento adecuado se debe realizar mediante el uso de un colchón de agua en el cual circula agua controlada por un servocontrol que regula manteniendo la

temperatura deseada y poder posteriormente a las 72 horas ir incrementando de forma gradual su temperatura en 0,5 grados centígrados por cada hora hasta llegar a una temperatura de los 36°C; Moral y colaboradores nos mencionan que este procedimiento de enfriamiento sea corporal total o selectivo de cabeza se lo debe llevar acabo en los primeros 30 a 40 minutos, compartiendo con las demás publicaciones el tiempo de 72 horas que se debe cumplir, para su posterior recalentamiento el cual el autor difiere que se lleva a cabo en 6 a 12 horas posterior a la culminación de las 72 horas y se debe aumentar la temperatura 0,2 a 0,5 °C por hora, esto con el objetivo de que se mantenga el beneficio de la hipotermia. El artículo científico español aporta que esta terapia funciona como un neuroprotector, relacionado con la disminución del metabolismo cerebral, con una baja del 5% por grado centígrado que se descienda de temperatura corporal, con el objetivo de mejorar ciertas rutas del metabolismo que provoquen lesión a consecuencia de la asfixia sufrida por el neonato. España, confirmo el éxito de neuroprotección que este método terapéutico proporciona para el neonato, correlacionando que el riesgo absoluto que se presentaba en estos pacientes de presentar alteraciones graves e incluso la disminución de la severidad de sus discapacidades es de un 15%, en referencia de aquellos los cuales no reciben este tratamiento que se elevaba el riesgo de un 41 hasta el 61%. (1,2,8,14,18,19)

En el instituto Nacional de salud infantil y desarrollo humano se llevó a cabo una investigación con el objetivo de buscar mayor beneficios en el tratamiento con hipertermia en los neonatos con EHI, por lo que se procedió a investigar si un mayor periodo de tiempo y una disminución mayor en la temperatura corporal de los recién nacidos sería beneficioso, Shakaran y sus colaboradores estudiaron esto en neonatos con EHI moderada y grave en 364 recién nacidos, donde se comparó la duración de 72 horas con un rango ampliado de 120 horas y una temperatura de 33,5°C con una de 32°C, lo que se obtuvo como resultado fue que tanto el prolongar el tiempo, como disminuir su temperatura se refleja en una mayor mortalidad, elevando su tasa de un 7% a 16% para un enfriamiento de 120 horas con una temperatura de 33,5°C y de un 14% a un 17% cuando se disminuyó la temperatura al 32°C tanto a las 72 horas como a las 120 horas, por lo que llegaron a la conclusión

en que influye el tiempo de duración y enfriamiento con respecto a la supervivencia al tratamiento.(20)

La implementación oportuna como menciona la revista peruana, iniciada dentro de las 6 primeras horas de vida, va a reducir la morbi-mortalidad y discapacidad que está relacionada con la EHI en casos moderados y graves, incrementando el porcentaje de supervivencia neonatal con una adecuada función neurológica, lo que es apoyado por el artículo brasileño que además de lo mencionado destaca que se busca disminuir de manera rápida los mecanismos que causaran los daños irreversibles como es la cascada inflamatoria que se produce en el proceso asfíctico, a su vez, reducir la producción de especies reactivas a partir de oxígeno, la tasa metabólica que provoca mayor consumo de oxígeno y su producción de dióxido de carbono, lo que no siempre se logra conseguir como aporta Janowska y Sypecka en su artículo, debido a que las células del sistema nervioso neonatal son altamente sensibles a cambios dentro la hemostasis, ya que en el periodo perinatal hay numerosos cambios de progenitores neurales dentro de procesos de glicogénesis y neurogénesis, lo que será importante para el desarrollo del sistema nervioso central del neonato. Otro punto a destacar son los neuroblastos que darán lugar a neuronas especializadas como son neuronas sensoriales, interneuronas y motoneuronas, las que son encargadas de funciones cognitivas y conductuales, por lo tanto, si hay una alteración dentro del proceso hemostático, se verá reflejado en trastornos neurológicos en el recién nacido, los mismo que podrán ser manifestados en distintos grados. (21–23)

Argentina en su publicación, aporta que el comienzo de la hipotermia reducirá el metabolismo cerebral, lo que servirá como un mecanismo de prevención del edema cerebral, reducirá la necesidad de energía, disminuirá o incluso suprimirá el acumulo de aminoácidos que son citotóxicos y el óxido nítrico, también aportará con la función de inhibir los factores de activación plaquetaria y por ende la cascada de la inflamación, inhibir la actividad de los radicales libres, aminora la falla energética secundaria, detiene la apoptosis de las células neuronales, con la finalidad de reducir la extensión que se provoca por el proceso asfíctico y su lesión cerebral.(12)

En caso de estar frente a un neonato con una EHI leve, Kariholu y colaboradores resaltan en su meta análisis que en Reino Unido, alrededor del 75% de los hospitales donde se implementaba la hipotermia terapéutica (HT), no se documenta una evidencia significativa de los beneficios de este tratamiento en estos casos leves, demostrado mediante los trazados del electroencefalograma de amplitud amplia, ni en el neurodesarrollo de los pacientes a los 2 años, también se pudo observar en otro estudio que se lograba evidenciar una disminución en la lesión de la sustancia blanca, en comparación a los recién nacidos con EHI leve que no se les administro HT, pero de igual manera en el seguimiento de los pacientes no se logró evidenciar al plazo de 2 años cambios o afectaciones en su neurodesarrollo.(18)

Garcia y colaboradores en conjunto al grupo cerebro neonatal de España aportan que si se desea lograr un adecuado tratamiento se debe tener un control de los factores comorbidos neonatales, dentro de los cuales tenemos todos los que se encontrarán afectando en la primera hora de vida, por ejemplo, una correcta reanimación al momento del parto, se debe comenzar una hipotermia pasiva precoz tras haber estabilizado al recién nacido y un control de agravantes que son provocados por la hipoxia e isquemia antes y después del inicio del tratamiento, siendo estos la hipoglicemia, la hipertermia, la hipo e hiperoxia, la hipercalcemia, hipo- hipercarbia y hipomagnesia, dentro de la primera hora.(14)

Por otra parte, la entubación en estos pacientes como protocolo dentro de la reanimación neonatal y su posterior implementación de la ventilación mecánica durante el periodo de tratamiento mediante la hipotermia e incluso, continuando posterior durante el manejo hospitalario del paciente, la misma que realizada en conjunto y de manera eficiente, llevará a una disminución lo que se refleja en la reducción de la tasa metabólica, la misma conlleva a bajar el requerimiento de glucosa y oxígeno necesario, de esta manera logrando aminorar la falla energética que se produce después del proceso asfíctico. Los beneficios directos sobre los parámetros de oxigenación es que debido a la hipotermia se provoca una desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, lo que hace que se

requiera una baja presión parcial del oxígeno para lograr un similar nivel de saturación en la hemoglobina. Este proceso y junto a la HT impedirá la liberación de oxígeno a otros tejidos lo que es favorable ya que se disminuye la demanda corporal de oxígeno. (6)

Entre la terapia combinada que se busca implementar, bien se sabe que la hipotermia terapéutica es el método de elección y aprobado para el tratamiento de los neonatos frente a una EHI, sin embargo, este tratamiento no siempre alcanza su objetivo siendo eficaz en apenas el 50% de los pacientes como nos menciona Balduini y colaboradores, es por ello que en estudio preclínico se ha evidenciado que la melatonina tiene un efecto beneficioso en conjunto con la hipotermia.

La melatonina es producida de manera natural en la glándula pineal y cumple una función reguladora en el ritmo circadiano, también tiene efectos pleotropicos, los cuales actúan limpiando radicales libres y la liberación de enzimas antioxidantes, como otro beneficio que destaca es su efecto inmunomodulador en respuesta a una inmunidad alterada, los mismos efectos que reducen diversos procesos implicados en el desarrollo de la lesión hipóxico isquémica, por lo tanto la melatonina ha demostrado frente a la EHI neonatal que disminuye la muerte celular y mejora los resultados.(2,24)

En el estudio realizado en neonatos con EHI que fueron tratados con dosis de 10 mg de melatonina administrado por vía oral cada 2 horas por 8 dosis, provocó una reducción del malondialdehído y del nitrato-nitrito esta baja indica que la peroxidación de lípidos y su daño oxidativo fueron disminuidos, en el posterior estudio donde mostró resultado frente a la implementación de 5 dosis vía enteral al día donde se comparó con resultado neurofisiológicos, clínicos, bioquímicos y radiológicos del neonato con EHI, los que fueron tratados con melatonina disminuyó su lesión cerebral en comparación a los que no se implementó esta terapia. (24)

El xenón como tratamiento conjunto con la hipotermia según Azzpardi y colaboradores, en su artículo publicado en Londres donde se estudió el uso de este gas en neonatos con EHI moderada a grave, nos menciona que la implementación por periodos de tiempos de 3 a 18 horas con una dosis del 50% y sin poder

aumentarla debido a la prolongación del tratamiento, comenzada después del nacimiento, podría tener efectos neuroprotectores debido a la inhibición de los receptores glutamatérgicos (NMDA) los cuales cumplen una función en la etapa temprana de la lesión, por lo que el xenón reduciría la apoptosis celular, que se diera posterior a la reperfusión cerebral. Sin embargo, a la baja evidencia que se encontró del uso de xenón posterior a las 6 horas del nacimiento no se puede afirmar que tenga efectos beneficiosos para el neonato.(25)

La eritropoyetina ya que es una citosina glucoproteína esta se encontrara generando estímulos para la producción de glóbulos rojos, se ha evidenciado que tiene la capacidad de promover la oligodendrogliosis y la neurogénesis en sus etapas iniciales y tardías, entre sus acciones también se ha demostrado que aumenta la regeneración axonal y su revascularización, por lo que reduce el daño tisular e induce el recobro de la conectividad de la sustancia blanca, lo que es esencial para una mayor recuperación en EHI. (19)

Maya y sus colaboradores mencionan que el uso de terapia combinada con eritropoyetina e hipotermia, tienen un mayor beneficio en la recuperación neonatal tras el proceso asfíctico, sin embargo en su estudio buscaron el uso de monoterapia en el tratamiento de EHI de moderada a grave, en la cual incluyeron a un grupo de neonatos, los cuales se dividió en 2 grupos uno recibieron placebo, mientras que el otro grupo fue tratado con eritropoyetina recombinante humana dentro de las 6 horas de vida a una dosis de 500U/kg por vía intravenosa en forma alterna por día hasta un total de 5 dosis, la cual se diluyo en 2 mililitros de solución salina la cual fue administrada en 1 minuto. No se aplicó hipotermia a ningún neonato y se realizó controles de temperatura y electroencefalograma al ingreso y posterior a los 14 días. Los resultados obtenidos fue que la mortalidad de los neonatos de los 2 grupos fue similar las repercusiones neurológicas del grupo en tratamiento la supervivencia sin alteraciones neurológicas fue de un 71%, mientras que en el grupo que solo se usó placebo la supervivencia sin alteraciones neurológicas llego al 30%. Por lo que demostró que el uso de eritropoyetina recombinante humana, es eficaz en el tratamiento de la EHI moderada a grave, únicamente cuando no se disponga del

equipo necesario o el personal capacitado para el tratamiento con hipotermia del recién nacido.(26)

Zhu C y sus colaboradores realizaron un estudio donde investigaban la efectividad eritropoyetina en combinación con la hipotermia, mediante la proteína tau, esta proteína de microtubulos de las neuronas centrales, se va a desprender de los microtubulos y accede al líquido cefalorraquídeo y a la sangre, posterior a una afectación neuronal, por lo que funciona como un arcador de lesión cerebral ya que es específico, en ensayos realizados se ha visto que se asocia a esta proteína la gravedad de la lesión, tras la afectación por el proceso hipóxico se muestra aumentos de esta proteína, mediante el estudio se evidencio que estos niveles disminuían de manera paulatina después de 8 a 12 días tras la implementación de la eritropoyetina, como resultado se demuestra que promueve la reparación neuronal y previene el daño neural en la EHI de manera temprana.(27)

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA HIPOTERMIA

Se ha evidenciado en diversos ensayos clínicos que los efectos secundarios que suele presentarse en los neonatos en tratamiento con hipotermia son bradicardia sinusal la cual registra una frecuencia cardiaca entre los 80 a 100 latidos por minuto, hipotensión la cual se necesita inotrópicos, trombocitopenia y en algunos casos se ha registrado hipertensión pulmonar que persiste y repercute en la oxigenación, también se ha observado que existe mayor riesgo de sangrado durante el tratamiento y como una complicación rara tenemos necrosis sin o con una hipercalcemia.(10,28)

RESULTADOS

Tras el análisis de varios artículos médicos de los últimos años se obtiene como resultado que la eficacia y la seguridad que proporciona la hipotermia terapéutica frente a un recién nacido de más de 35 semanas con un diagnóstico inicial de encefalopatía hipóxico isquémica moderada a grave, al cual se implemente el tratamiento en las primeras 6 horas de vida y se mantenga una temperatura controlada en los 33-34°C de forma constante y estable por 72 horas, estudios realizados revelan que el aumentar el tiempo de la hipotermia solo provoca un aumento de la tasa de mortalidad de un 7-16%, tras cumplir con el tiempo recomendado del enfriamiento se debe proceder a realizar un recalentamiento paulatino a 0,5°C por hora, esta terapéutica va a reducir la mortalidad como el porcentaje de sufrir una discapacidad mayor o una parálisis cerebral dentro de los 18 a 24 meses e incrementar la tasa de supervivencia con una función neurológica normal a esta edad, en conjunto con las medidas de terapias combinadas, como la eritropoyetina aumenta el porcentaje de una mayor supervivencia sin daños neurológicos en un 71%, logrando conseguir una mayor neuroprotección del neonato por lo que su uso se encuentra descrito y recomendado como parte del tratamiento de elección para estos casos de neonatos. (20,27)

CONCLUSIONES

La hipotermia como método terapéutico en neonatos que sufren asfixia y posterior una encefalopatía hipóxico isquémica perinatal, se ha demostrado y evidenciado que tiene una buena eficacia contra esta afectación, teniendo en cuenta, que esta debe seguir protocolos estrictos para el manejo de estos neonatos, ya que se debe realizar de manera multidisciplinaria con equipo capacitado tanto médicos, como personal de enfermería que mantengan un adecuado control de la temperatura, para un posterior recalentamiento adecuado paulatino y seguro para el neonato, las medidas farmacéuticas adicionales, control de nivel de oxigenación, y el uso de fármacos neuroprotectores son indispensables de manera que en conjunto se logre

el mayor beneficio terapéutico, y de esta manera evitar la mortalidad del recién nacido y sus futuras complicaciones a largo plazo como son las discapacidades grave que repercutan en la vida del niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernárdez-Zapata I, Iglesias-Leboreiro J, Plascencia-Pimentel K, Hidalgo-Vázquez MM, Rendón-Macías ME, De la Cruz-Real AA, et al. Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2020;87(5):176-82.
2. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Anales de Pediatría*. julio de 2019;91(1):59.e1-59.e7.
3. Ministerio de salud publica. Encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido. En Quito: Dirección de Normatización: Guía de practica clinica (GPC); 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
4. INEC. Nacimientos y Defunciones 2018 [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-y-defunciones-2018/>
5. Arnaez J, García A, Arca G, Valverde E, Caserío S. Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. 2018;89(1):12-23.
6. Balushi AA, Lopez M, Wintermark P. Impacto de la ventilación en el desarrollo de daño cerebral en recién nacidos con asfixia, tratados con hipotermia. 2017;29:11.
7. Papazian O. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA NEONATAL. 2018;78:6.
8. Manotas H, Troncoso G, Sánchez J, Molina G. Descripción de una cohorte de pacientes neonatos con diagnóstico de asfixia perinatal, tratados con hipotermia terapéutica. 2017. *Perinatología y Reproducción Humana*. junio de 2018;32(2):70-7.
9. Phadke A, Kumble A, Ravikumar K. Early clinical outcome and complications associated in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy grade II/III who underwent treatment with servo controlled whole-body therapeutic hypothermia: A prospective observational study. *J Clin Neonatol*. 2021;10(1):24.
10. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health*. 12 de junio de 2018;23(4):285-91.
11. Silvera F, Gesuele JP, de Oca RM, Vidal G, Martínez V, Lucas L, et al. Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. :13.

12. Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico- isquémica. Arch Argent Pediat [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 7 de agosto de 2021];115(03). Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n3a26s.pdf>
13. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. The Journal of Pediatrics. agosto de 2017;187:34-42.
14. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Una década después de la implantación en España de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. Neurología. septiembre de 2020;S0213485320302279.
15. Rodríguez JJF, Lozano KLM, Callejas AM, Alger J. Conocimientos y actitudes sobre encefalopatía hipóxico-isquémica e hipotermia terapéutica: Resultados de una intervención educativa. REV MED HONDUR. 2019;87(2):8.
16. Leaw B, Nair S, Lim R, Thornton C, Mallard C, Hagberg H. Mitochondria, Bioenergetics and Excitotoxicity: New Therapeutic Targets in Perinatal Brain Injury. Front Cell Neurosci. 12 de julio de 2017;11:199.
17. Filippi L, Fiorini P, Daniotti M, Catarzi S, Savelli S, Fonda C, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). 2018;11.
18. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. marzo de 2020;105(2):225-8.
19. Moral Y, Robertson NJ, Goni-de-Cerio F, Alonso-Alconada D. [Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis]. Rev Neurol. 1 de enero de 2019;68(1):23-36.
20. McAdams RM, Juul SE. Neonatal Encephalopathy. Clinics in Perinatology. septiembre de 2016;43(3):485-500.
21. Medina P, Davila C, Mendoza E. HIPOTERMIA TERAPEUTICA EN EL TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA EN EL INSTITUTO NACIENAL MATERNO PERINATAL. Rev Peru. 2017;6(2):4.
22. Cunha CRS dos S, Viana LMAT, Souza CVB, Manguiera M de AMM, Lima FPL. Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica: Revisão Integrativa. Revista da Sociedade Brasileira de Enfermeiros Pediatras. junio de 2018;18(1):37-42.

23. Janowska J, Sypecka J. Therapeutic Strategies for Leukodystrophic Disorders Resulting from Perinatal Asphyxia: Focus on Myelinating Oligodendrocytes. *Mol Neurobiol* [Internet]. 28 de junio de 2017 [citado 15 de agosto de 2021]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-017-0647-7>
24. Balduini W, Weiss MD, Carloni S, Rocchi M, Sura L, Rossignol C, et al. Melatonin pharmacokinetics and dose extrapolation after enteral infusion in neonates subjected to hypothermia. *J Pineal Res.* mayo de 2019;66(4):e12565.
25. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* febrero de 2016;15(2):145-53.
26. Malla RR, Asimi R, Teli MA, Shaheen F, Bhat MA. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol.* mayo de 2017;37(5):596-601.
27. Lv H, Wu S, Wang Q, Yang L, Ren P, Qiao B, et al. Effect of erythropoietin combined with hypothermia on serum tau protein levels and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neural Regen Res.* 2017;12(10):1655.
28. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [citado 7 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003311.pub3>

