

Revisión

Neuroprotección con hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica en pediatría

F. GÓMEZ¹, C. VEGA², A. MIRÁS¹, J. ARNÁEZ²

¹Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, ²Unidad de Neonatología. Hospital Universitario de Burgos.

RESUMEN

La neuroprotección con hipotermia terapéutica en el neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHI) ha demostrado reducir la muerte y la discapacidad a largo plazo. Sin embargo, fuera de la EHI perinatal la evidencia científica es todavía escasa para afirmar que el empleo de esta técnica conduce a un mejor pronóstico de aquellos niños que han sufrido una parada cardiorrespiratoria. Se están desarrollando actualmente varios estudios clínicos multicéntricos en este grupo de edad, cuyo objetivo es demostrar el efecto de la hipotermia moderada respecto a la normotermia, así como establecer la duración, profundidad de la hipotermia y ritmo de recalentamiento.

A pesar de ello, es una realidad que numerosas unidades de cuidados intensivos pediátricos están realizando este tratamiento apoyándose en las últimas guías internacionales de Reanimación Cardiopulmonar que recomiendan el empleo de hipotermia terapéutica en niños, infiriendo la evidencia científica procedente de los estudios realizados en la edad adulta y neonatal.

Sin embargo, para aplicar el tratamiento con hipotermia con garantía, se deben reunir algunas condiciones, como haber realizado un entrenamiento previo, estar en disposición de monitorizar adecuadamente el estado neurológico del paciente, así como conocer y ofrecer un tratamiento integral de las potenciales complicaciones secundarias a la enfermedad hipóxico isquémica.

Palabras clave: Hipotermia; Encefalopatía hipóxico-isquémica; Neuroprotección; Parada cardio-respiratoria..

ABSTRACT

Neuroprotection with therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) has shown to reduce death and disability in the long term. However, apart from perinatal HIE there is still no scientific evidence to suggest that the use of this technique leads to a better prognosis in children who have suffered a cardiac arrest. Several multicenter trials are currently under way in this age group, aiming to demonstrate effect of moderate hypothermia compared to normothermia, and set the duration, depth of hypothermia and rewarming rate.

However, it is a fact that many pediatric intensive care units are performing this treatment based on the latest international cardiopulmonary resuscitation guidelines that recommend the use of therapeutic hypothermia in children, inferring scientific evidence from studies in the adult and neonatal age.

However, to apply treatment with hypothermia, certain conditions should be reached as prior training, ability to adequately monitor the neurological status of the patient and know and provide a comprehensive treatment of potential complications secondary to hypoxic ischemic disease.

Key words: Hypothermia; Hypoxic ischemic encephalopathy; Neuroprotection; Cardiopulmonary arrest.

Correspondencia: Fernando Gómez Saez. UCI Pediátrica. Bloque F -1. Hospital Universitario de Burgos. Avenida Islas Baleares s/ n. 09006 Burgos.
Correo electrónico: fgomez@hubu.es

© 2014 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

La parada cardiorrespiratoria (PCR) en edad pediátrica tiene una elevada mortalidad y morbilidad a pesar de una adecuada reanimación cardiopulmonar (RCP). Se estima que aproximadamente un tercio de los niños que sufren una PCR en un hospital sobreviven a la misma, siendo la supervivencia menor cuando la parada sucede fuera del hospital^(1,2). La existencia de patología de base y una mayor duración de la PCR son factores asociados a una mayor mortalidad⁽³⁾. La principal causa de morbi-mortalidad tras una PCR es la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), que puede producir secuelas neurológicas graves, con un tercio de supervivientes⁽¹⁾.

Igualmente, la EHI perinatal es una causa importante de muerte y discapacidad a largo plazo en el recién nacido. La incidencia de la EHI moderada o grave se estima en 0,5-1 por mil recién nacidos a término vivos⁽⁴⁾.

El impacto en la salud infantil, junto con las implicaciones sociales y legales, hacen que la EHI entidad constituya un importante problema sociosanitario.

ETAPAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DAÑO CEREBRAL HIPÓXICO-ISQUÉMICO Y MECANISMOS DE LA HIPOTERMIA

El daño hipóxico-isquémico es un proceso complejo que comienza con la agresión y que continúa durante el periodo de recuperación⁽⁵⁾. Este proceso consta de varias fases; inicialmente, y de forma inmediata tras la agresión, tiene lugar una despolarización celular hipóxica y un fracaso energético primario con necrosis (fase primaria del daño). Tras la reperfusión, tiene lugar una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro (fase latente), pero tras esta, el metabolismo puede deteriorarse otra vez (fase de fracaso energético secundario)^(6,7). En esta última fase se produce la muerte por necrosis y por apoptosis de los elementos celulares neurales.

La fase latente constituye un periodo durante el cual una intervención terapéutica puede potencialmente aminorar la lesión cerebral y, por ello, esta fase corresponde al periodo de "ventana terapéutica". La duración de esta fase tras la resucitación no es bien conocida y su duración depende de numerosos factores, incluyendo la gravedad de la agresión y su duración, y la presencia o concomitancia de factores de preconditionamiento o sensibilización⁽⁸⁾.

La hipotermia terapéutica (HT) se define como el proceso de reducción de la temperatura corporal central en 3-4°C, de manera controlada e intencionada.

TABLA I. MECANISMOS DE NEUROPROTECCIÓN ASOCIADOS A LA HIPOTERMIA⁽⁸⁾.

-
- Reducción de la liberación de NO 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 apoptosis por disminución 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-acetilaspártato.
-

Se desconocen con exactitud los mecanismos que subyacen al efecto terapéutico de la HT. El mecanismo principal parece ser la disminución del metabolismo cerebral, pero la HT tiene una acción múltiple suprimiendo importantes vías de lesión que se activan en la fase latente (Tabla I). Si bien existe aún controversia, sobre todo en el lactante y el niño mayor, sobre la profundidad y duración, no hay dudas en atribuir un papel protector a la HT en cuanto a evitar el efecto deletéreo de la hipertermia sobre el cerebro después de haber tenido una agresión hipóxico-isquémica^(9,10).

En modelos animales el inicio precoz de la hipotermia, ya en la fase latente, prolonga el periodo de hipoperfusión tras la hipoxia-isquemia, disminuyendo el daño cerebral⁽¹¹⁾. De ahí que el inicio del tratamiento comience en muchas ocasiones ya durante las maniobras de reanimación.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

Este tratamiento ha demostrado mejorar el pronóstico neurológico en determinadas circunstancias. En adultos, dos ensayos clínicos desarrollados en 2002 demostraron que el empleo de HT moderada (32-34°C) durante 12-24 horas tras una PCR es una medida segura que tiene un claro efecto neuroprotector, mejora la supervivencia y disminuye las secuelas neurológicas^(12,13). La HT moderada (33-34°C) también ha demostrado su efecto neuroprotector en el recién nacido con EHI perinatal. Varios metaanálisis han señalado una reducción de la muerte y de la discapacidad a largo plazo, con un NNT de 7 (se debe tratar 7 RN para obtener el efecto beneficioso en uno de ellos)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Sin embargo, aunque este tratamiento ha demostrado su beneficio en adultos y en recién nacidos, no existe aún ningún estudio que reproduzca estos resultados en la población

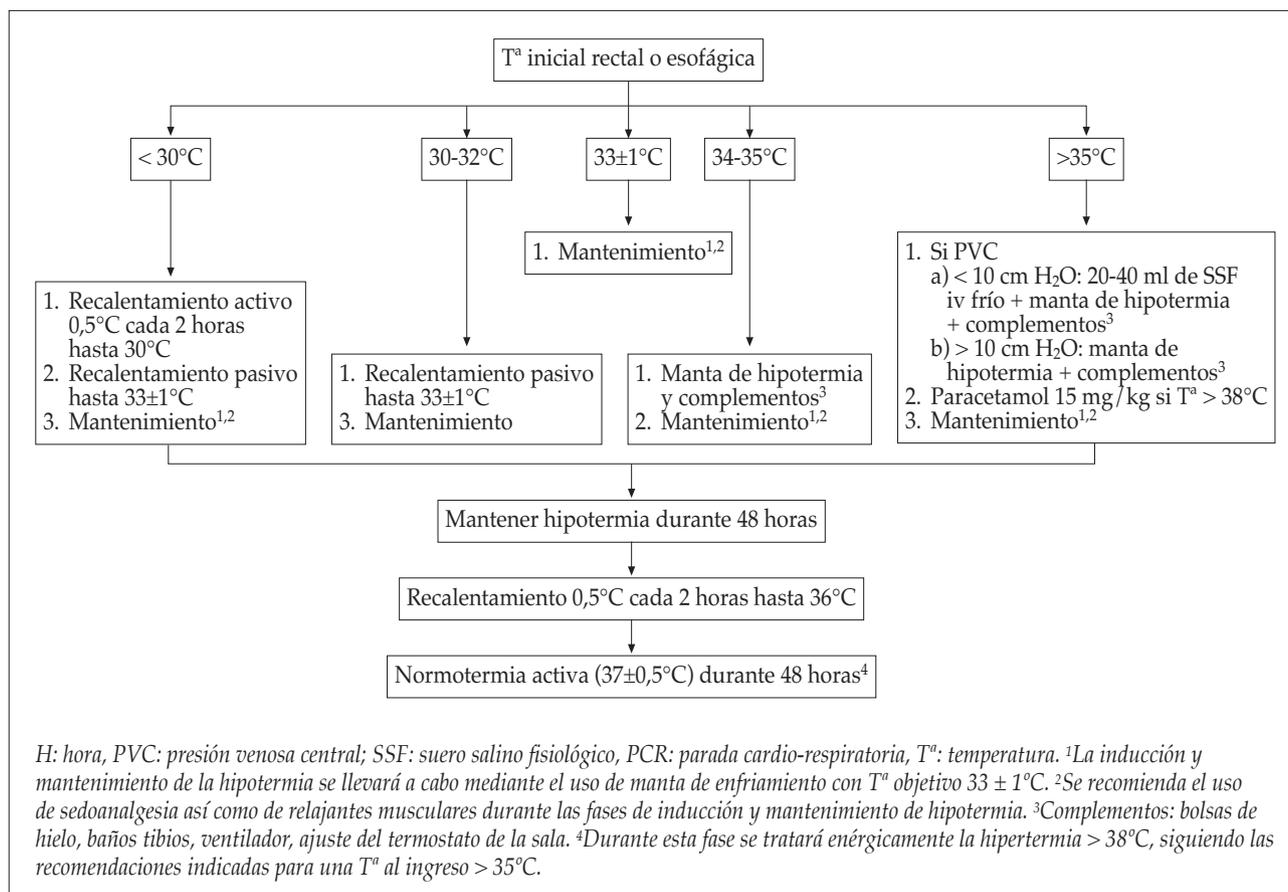


Figura 1. Protocolo clínico de hipotermia en el niño con recuperación cardiocirculatoria espontánea tras PCR (adaptado de Fink et al)⁽²⁶⁾.

pediátrica. Tal y como describe una reciente publicación de la *Cochrane Collaboration*⁽¹⁷⁾, existen varios estudios no randomizados, que ni apoyan ni refutan el uso de la HT en la parada cardíaca pediátrica^(18,19). No obstante, en la actualidad se están desarrollando varios ensayos clínicos multicéntricos prospectivos randomizados (www.clinicaltrials.gov), cuya finalidad es demostrar el beneficio de la HT pediátrica *versus* normotermia, tras PCR intrahospitalaria y extrahospitalaria, así como determinar el período óptimo de HT.

Basándose en evidencias obtenidas del uso de la HT en neonatos y adultos, y a la espera de que estos estudios multicéntricos corroboren la hipótesis de que los niños se pueden beneficiar también de esta técnica, las últimas guías internacionales de reanimación cardiopulmonar recomiendan su aplicación en población pediátrica⁽²⁰⁻²²⁾. El hecho de que no existan a día de hoy alternativas terapéuticas y que los posibles beneficios en cuanto a neuroprotección superan los riesgos del tratamiento, también apoyan esta recomendación.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LA NEUROPROTECCIÓN CON HIPOTERMIA

En el año 2011, la Sociedad Española de Neonatología publicó una guía de estándares para la aplicación clínica de la HT en el paciente con EHI perinatal. En este documento se discuten los interrogantes que pueden surgir al pasar del estricto marco de los ensayos clínicos a la práctica clínica cotidiana, el reconocimiento precoz de la encefalopatía clínica, criterios de inclusión y exclusión, hipotermia durante el transporte, modalidades de hipotermia (cerebral selectiva o sistémica) y efectos secundarios del tratamiento⁽⁸⁾.

Por otro lado, no existe actualmente consenso sobre el método más seguro y efectivo para inducir HT en la edad pediátrica. Una encuesta realizada a intensivistas pediátricos revela que la HT es usada ocasionalmente en niños tras PCR, con una amplia variabilidad en el tiempo, el modo de producir el enfriamiento, así como la profundidad de la temperatura empleada⁽²³⁾. En estas encuestas, la mayoría

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DEL PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO CON HT. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE AMBOS GRUPOS (NEONATAL Y PEDIÁTRICO).

Grupo	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Periodo ventana ^(A)	Episodio desencadenante	Duración del tratamiento	Sistema de enfriamiento ^(E)	T ^a diana	Ritmo fase recalentamiento
Perinatal	1. RN con EHI perinatal moderada y/o grave 2. Colapso neonatal	- Paciente moribundo - Otros: individualizar ^(D)	6 horas	Agresión hipóxico-isquémica perinatal ^(B)	72 horas.	Corporal total o cerebral selectiva a través de dispositivos en contacto con la piel	33-34°C	≤ 0,5 °C cada hora
Pediátrico	1. Niño que tras una PCR permanezca en coma tras recuperar la circulación espontánea 2. Adolescente con PCR súbita extrahospitalaria presenciada, supuestamente debida a FV	- Exploración clínica de muerte cerebral al ingreso - Paciente consciente que obedezca órdenes	6 horas	PCR	24-72 horas (habitualmente 48) ^(C)	Corporal total a través de dispositivos en contacto con la piel o con la administración de soluciones endovenosas frías ⁽²⁷⁻²⁹⁾	32-34°C	≤ 0,5 °C cada 2 horas

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica, FV: fibrilación ventricular, HT: hipotermia, PCR: parada cardiorrespiratoria, RN: recién nacido, T^a: temperatura.

^(A)El periodo ventana hace referencia al periodo que transcurre desde el evento hipóxico-isquémico, dentro del cual se ha demostrado beneficioso el inicio del tratamiento (14,18). En el grupo 1, el evento es habitualmente el parto y en el grupo 2 la PCR. ^(B)Los datos perinatales compatibles con situación de hipoxia-isquemia periparto son⁽⁸⁾: Criterio A (antecedentes obstétricos que señalan la existencia de riesgo de hipoxia-isquemia fetal): 1) un estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal y/o un pH patológico obtenido del cuero cabelludo del feto; 2) la existencia de un evento hipóxico centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, exanguinación fetal) y/o 3) la existencia de una distocia de parto. Criterio B (estado objetivo de afectación perinatal): 1) pH de cordón (o pH en la 1^a hora de vida) ≤ 7,0 o un déficit de bases ≥16, 2) un Apgar a los 5 min ≤ 5, y/o 3) la necesidad de reanimación con presión positiva intermitente durante más de 10 min. ^(C)Aunque no existe un consenso sobre la duración óptima, la mayoría de grupos establecen una duración de 24-72 horas, siendo el objetivo de 48 horas el más utilizado. ^(D)Se debe individualizar en los siguientes grupos: EG < 35 semanas, malformación congénita grave, cromosomopatía, ecografía cerebral con lesión estructural, edad superior a las 6 h de vida al inicio de la HT y necesidad de cirugía en los primeros 3 días de vida. ^(E)Los equipos servocontrolados parecen mantener la temperatura con menos fluctuaciones durante el tratamiento y suponen una menor carga de trabajo para el equipo de enfermería^(30,31).

de facultativos que utilizan esta terapia señalaban la necesidad de elaboración de guías y protocolos para asegurar un adecuado manejo de estos pacientes. Desde entonces, se han publicado varios estudios en los que se comunica la experiencia en hipotermia pediátrica tras PCR, se describen los efectos secundarios de la misma y se dan a conocer protocolos para realizar la técnica de una forma segura⁽²⁴⁻²⁶⁾.

En la Tabla II se recogen las características principales del tratamiento con HT en la edad pediátrica. Se han establecido dos grupos para mostrar las diferencias y similitudes entre ambos: 1) recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, y 2) paciente pediátrico hasta 18 años que sufre una PCR. En resumen, el grupo pediátrico tiene una temperatura diana inferior (32-34°C frente a 33-34°C), menor duración del tratamiento (48 frente a 72 horas) y utiliza el sistema de enfriamiento corporal total frente a la alternativa del corporal total o cerebral selectivo en el neonato.

Hay un grupo de pacientes que pueden ser objeto de controversia dado que no pertenecen claramente a ningún grupo o que podrían pertenecer a ambos como son aquellos con edad comprendida en el periodo neonatal (0-28 días de vida) y que sufren una PCR posterior al periodo perinatal en muchas ocasiones de causa desconocida. Aunque no existen recomendaciones oficiales en las guías de neuroprotección de la EHI perinatal a este grupo de pacientes, sí hay numerosos comentarios en la literatura acerca del potencial beneficio del tratamiento con HT⁽³²⁾.

De forma práctica en nuestro Servicio, se aplica el protocolo neonatal para aquellos con PCR en los tres primeros días de vida cuya causa más probable es un colapso neonatal, de etiología muchas veces desconocida. La aplicación del protocolo pediátrico es más habitual en aquellos neonatos con procesos intercurrentes, que sufren una PCR y que ingresan en la UCIP.

TABLA III. RECOMENDACIONES DURANTE LAS FASES DEL TRATAMIENTO CON HT.

Aspectos	Recomendación	Comentarios
HT previo al traslado	Inducir HT si se cumplen los criterios de inclusión ya en el hospital de origen.	Dado el escaso margen de la ventana terapéutica y conociendo los beneficios del inicio precoz del tratamiento con HT, es recomendable iniciar el descenso de la T ^a en el hospital de origen. Se deben evitar las oscilaciones. Si el paciente muestra signos de disconfort se debe utilizar sedoanalgesia.
Monitorización de la T^a central	Monitorizar la T ^a central durante todo el tratamiento hasta 48 horas después de alcanzar la normotermia.	La posición de la sonda debe ser chequeada regularmente, sobre todo cuando el comportamiento de la frecuencia cardíaca no es el que se espera. Las localizaciones rectal y esofágica se prefieren a la timpánica, nasofaríngea o vesical (más inestables e influenciadas por el posicionamiento de la cabeza, la ventilación mecánica o el estado de repleción de la vejiga).
Hipertermia	Evitar y tratar la hipertermia de forma enérgica con medidas físicas y farmacológicas.	Se ha demostrado que la fiebre es un factor de mal pronóstico que aumenta el daño neurológico tras el evento hipóxico-isquémico ^(10,33-35) . El riesgo de daño neurológico aumenta con cada grado por encima de 37°C ⁽³⁶⁾ . Así, el efecto beneficioso de la HT se suma al hecho de evitar el daño secundario que potencialmente puede producir la hipertermia tras una PCR.
Fase de enfriamiento	El enfriamiento debe realizarse rápidamente evitando el sobreenfriamiento (T ^a < 32°C).	Aunque se desconoce la velocidad óptima en la inducción de la hipotermia, se debe alcanzar la temperatura diana cuanto antes ⁽¹¹⁾ , evitando el sobreenfriamiento dado que este aumenta el riesgo de complicaciones y de mortalidad ^(18,37) . El enfriamiento, debe ser más lento cuando existen necesidades de O ₂ elevadas, coagulopatía o hipotensión.
Fase de recalentamiento	Atención a la glucemia, hiperpotasemia, hipotensión, apneas y crisis.	Las necesidades de glucemia aumentan en esta fase, puede haber hipercalemia por el movimiento del potasio al espacio extracelular, hipotensión secundaria a vasodilatación periférica que puede requerir la administración de volumen, episodios de apnea y crisis.
Cambio de la T^a diana	Aumentar progresivamente la T ^a en situación de coagulopatía, hipotensión o hipertensión pulmonar refractarias.	Se debe aumentar la T ^a en los casos señalados, pero debe hacerse lentamente y evaluando que la patología de base no se corrige con aumentos intermedios de la T ^a . Se debe tener presente que, al aumentar la T ^a , se prescinde de la medida neuroprotectora.
Efectos adversos	No se han demostrado complicaciones significativas durante el tratamiento con HT.	En unidades con el entrenamiento adecuado, la HT no se ha asociado a un aumento de complicaciones. En el neonato, es frecuente la plaquetopenia y la bradicardia que no precisan tratamiento ^(14,15) . En estudios realizados en edad pediátrica, únicamente se ha constatado mayor necesidad de reposición de electrolitos ⁽¹⁸⁻²¹⁾ .
Información a los padres	Los padres deben ser informados de las ventajas y desventajas de la intervención terapéutica.	Es importante destacar que la HT no es una intervención "mágica". Además, si bien en la EHI perinatal se considera una práctica estándar, no lo es todavía en el resto de la edad pediátrica y es recomendable concretar la información en un consentimiento informado.

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica, HT: hipotermia, PCR: parada cardio-respiratoria, T^a: temperatura.

El equipo ideal para la realización de la HT debería alcanzar rápidamente la temperatura diana, mantenerla con pocas variaciones durante el tiempo de mantenimiento y permitir un recalentamiento lento y controlado (de 0,2-0,5°C/hora). Durante todo el proceso es necesaria una vigilancia estrecha, no solo de la temperatura sino de las complicaciones y factores agravantes que pueden ocurrir en relación al episodio hipóxico-isquémico tanto a nivel cerebral como extraneural así como de las potenciales complicaciones asociadas a la HT.

Durante el tratamiento con hipotermia es recomendable utilizar sedación, y obligadamente si el paciente está agitado

o tiene disconfort. Las dosis de los fármacos deben ajustarse al menor metabolismo de los mismos durante la HT. Son deseables perfusiones con dosis bajas para evitar la acumulación de metabolitos, administrando más dosis de forma intermitente si fuera necesario. Se recomienda cisatracurio en el paciente pediátrico si existe daño renal y/o hepático⁽²⁶⁾.

En la Tabla III se recogen aspectos importantes a tener en cuenta durante la aplicación del protocolo con hipotermia terapéutica y en la Tabla IV se resumen algunos aspectos relevantes en la vigilancia neurológica y de otros órganos extraneurales en el paciente con EHI.

TABLA IV. RECOMENDACIONES DE LA MONITORIZACIÓN NEUROLÓGICA Y EXTRANEURAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON HT.

Aspectos	Recomendación	Comentarios
Constantes vitales	Monitorizar la oxigenación, ventilación, frecuencia cardiaca, TA y temperatura de forma estrecha.	Además de un estricto control de la T ^a , se debe monitorizar la oxigenación, ventilación, TA y perfusión tisular. Evitar la hipoxemia e hiperoxia, la hiper e hipocapnia, así como la hipertensión e hipotensión arterial. Vigilar la aparición de arritmias con la monitorización con EKG continuo. Estos pacientes precisan monitorización invasiva de TA y de presión venosa central (individualizar en el paciente neonatal).
Ventilación	Cambios en la estrategia de ventilación.	Ajustar en el autoanalizador la T ^a para realizar el análisis de la gasometría a la T ^a del paciente. Durante la HT, la reducción del metabolismo y consumo energético (5-8% por cada grado de descenso de la T ^a) produce una disminución de la producción de CO ₂ . En ventilación asistida se deben evitar las modalidades que faciliten la hiperventilación y se debe aumentar el espacio muerto si fuera necesario.
Líquidos y electrolitos	Monitorizar el nivel de electrolitos y evitar el aporte excesivo de líquidos. Evitar la hipoglucemia.	Se debe mantener una natremia adecuada (>135 mEq/L), evitar la hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalemia. Se debe evitar la hipoglucemia < 60mg/dl y < 80 mg/dl para el neonato y el pediátrico, respectivamente ⁽³⁸⁾ . En situación de hiperglucemia (160-180 mg/dl) se prefiere no utilizar la insulino terapia, especialmente en el neonato, por el riesgo de hipoglucemia de rebote; es preferible disminuir los aportes de glucosa. Se debe evitar un aporte excesivo y expansiones rápidas de volumen que favorezcan el edema cerebral o aumenten la sobrecarga hídrica en el contexto frecuente de una diuresis disminuida.
Coagulopatía	Realizar controles de plaquetas y coagulación durante el tratamiento.	La HT induce alteraciones en la coagulación: disfunción plaquetaria, mayor actividad fibrinolítica, prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada. La plaquetopenia debida a la HT raramente tiene expresión clínica de sangrado. Puede ser necesario utilizar transfusión de PFC y de plaquetas.
Infección	Vigilar la aparición de sepsis.	Se deben evaluar signos clínicos y datos analíticos de sepsis. Si se inicia antibioterapia se deben ajustar las dosis en el caso de insuficiencia renal.
Estado neurológico	La exploración neurológica permite evaluar el estado de confort y la gravedad de la encefalopatía.	Es necesario graduar la gravedad de la encefalopatía para indicar el tratamiento o no con HT. Durante el tratamiento, las exploraciones tienen un valor limitado por la sedación pero ayudan a monitorizar el estado de confort. Un estado de coma persistente es signo de mal pronóstico ⁽³⁹⁾ . Otras herramientas como el electroencefalograma, la saturación cerebral de oxígeno, la espectroscopia en RM o biomarcadores como la enolasa, son de ayuda para establecer la gravedad de la lesión cerebral.
Monitorización de la actividad eléctrica cerebral	Utilizar el electroencefalograma integrado por amplitud continuo.	Las crisis deben ser tratadas. La monitorización continua electroencefalográfica ^(8,40) es necesaria ya que pueden existir crisis eléctricas sin correlato clínico, especialmente en las 24 horas después de recobrar la circulación espontánea, en el paciente pediátrico ^(41,42) . En el RN, el EEG puede ayudar en la decisión de iniciar HT y su evolución tiene valor pronóstico. Debe realizarse EEG convencional.
Neuroimagen	Realizar Doppler de la arteria cerebral media seriado y RM para delimitar la lesión y el pronóstico.	En el paciente pediátrico, se valorará la realización de una TC al ingreso si se sospecha sangrado. En el paciente neonatal la prueba de elección es la ecografía cerebral. El doppler cerebral permite detectar alteraciones hemodinámicas en los pacientes más graves, con aumento de la velocidad diastólica e IR bajos, traduciendo una pérdida de autorregulación cerebral. Un IR < 0,55 en las primeras 62 h de vida predice un pronóstico adverso ⁽⁴³⁾ .
Alimentación	Precaución ante la posible isquemia intestinal.	En el paciente pediátrico se recomienda iniciar nutrición vía enteral trófica (0,5 ml/kg/h) si hay estabilidad hemodinámica. En el paciente neonatal no hay una recomendación uniforme. El empleo de bloqueadores H ₂ o de IBP se realizará como profilaxis de úlcera de estrés, debiendo mantenerse el pH gástrico por encima de 4.

EEG: electroencefalograma, EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica, EKG: electrocardiograma, HT: hipotermia, IBP: inhibidor de la bomba de protones, PCR: parada cardio-respiratoria, PFC: plasma fresco congelado, RN: recién nacido, RM: resonancia magnética, T^a: temperatura, TA: tensión arterial, TC: tomografía computarizada, IR: índice de resistencia.

CONCLUSIONES

La neuroprotección con hipotermia terapéutica en el neonato con EHI perinatal ha demostrado reducir la muerte y la discapacidad a largo plazo⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Sin embargo, fuera de la EHI perinatal no existe aún evidencia científica que permita afirmar que el empleo de esta técnica conduce a un mejor pronóstico de aquellos niños que han sufrido una PCR. Se están desarrollando actualmente varios estudios clínicos multicéntricos en este grupo de edad, cuyo objetivo es demostrar el efecto de la hipotermia moderada respecto a la normotermia, así como establecer la duración, profundidad de la hipotermia y ritmo de recalentamiento.

A pesar de ello, es una realidad que numerosas unidades de cuidados intensivos pediátricos están realizando este tratamiento apoyándose en las últimas guías internacionales de Reanimación Cardiopulmonar que recomiendan el empleo de hipotermia terapéutica en niños, infiriendo la evidencia científica procedente de los estudios realizados en la edad adulta y neonatal⁽²⁰⁻²²⁾.

Sin embargo, para aplicar el tratamiento con hipotermia con garantía, se deben reunir algunas condiciones, como haber realizado un entrenamiento previo, estar en disposición de monitorizar adecuadamente el estado neurológico del paciente así como conocer y ofrecer un tratamiento integral de las potenciales complicaciones secundarias a la enfermedad hipóxico isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, García C, Carrillo A, Domínguez P, Calvo C, et al. Effectiveness and long-term outcome of cardiopulmonary resuscitation in pediatric intensive care units in Spain. *Resuscitation*. 2006; 71: 301-9.
- Fonte M, Oulego-Erroz I, Rodríguez-Núñez A, Iglesias-Vázquez JA, Sánchez-Santos L. Out-of-hospital pediatric cardiorespiratory arrest in Galicia: impact of the 2005 resuscitation guidelines. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27: 697-700.
- López-Herce J, Del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 309-18.
- García-Alix A, Martínez-Biarge M, Diez J, Gayá F, Quero J. Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica en la primera década del siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 319-26.
- Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *Neuro Rx*. 2006; 3: 154-69.
- 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.
- Hope PL, Cady EB, Tofts PS, Hamilton PA, Costello AM, Delpy DT, et al. Cerebral energy metabolism studied with phosphorus NMR spectroscopy in normal and Barth-asphyxiated infants. *Lancet*. 1984; 324: 366-70.
- Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F, et al. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 341-61.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2197-206.
- Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008; 122: 491-9.
- 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.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002; 346: 557-63.
- Hypothermia alter Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Eng J Med*. 2002; 346: 549-56.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD003311.
- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RD, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166: 558-66.
- Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semi Fetal Neonatal Med*. 2010. 15: 238-46.
- Scholefield B, Duncan H, Davies P, Gao Smith F, Khan K, Perkins GD, et al. Hypothermia for neuroprotection in children after cardiopulmonary arrest. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28; 2: CD009442.
- Fink EL, Clark RS, Kochanek PM, Bell MJ, Watson RS. A tertiary care center's experience with therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11: 66-74.
- Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, Hoskote A, Lacroix J, Tucci M, et al. Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest. *Circulation*. 2009; 119: 1492-500.
- Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122: 876-908.
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Res-

- uscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010; 81: 1219-76.
22. Al-Shamsi M, Al-Qurashi W, de Caen A, Bhanji F. Pediatric basic and advanced life support: an update on practice and education. *Oman Med J*. 2012; 27: 450-4.
 23. Haque IU, Latour MC, Zaritsky AL. Pediatric critical care community survey of knowledge and attitudes toward therapeutic hypothermia in comatose children after cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7: 7-14.
 24. Bustos R. Hipotermia terapéutica en la parada cardiorrespiratoria pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76: 98-102.
 25. Topjian A, Hutchins L, DiLiberto MA, Abend NS, Ichord R, Helfaer M, et al. Induction and maintenance of therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest: efficacy of a surface cooling protocol. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12: 127-35.
 26. Fink EL, Kochanek PM, Clark RS, Bell MJ. How I cool children in neurocritical care. *Neurocrit Care*. 2010; 12: 414-20.
 27. Kory P, Weiner J, Mathew JP, Fukunaga M, Palmero V, Singh B, et al. A rapid, safe, and low-cost technique for the induction of mild therapeutic hypothermia in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2011; 82: 15-20.
 28. Kim YM, Jeong JH, Kyong YY, Kim HJ, Kim JH, Park JH, et al. Use of cold intravenous fluid to induce hypothermia in a comatose child after cardiac arrest due to a lightning strike. *Resuscitation*. 2008; 79: 336-8.
 29. Arulkumaran N, Suleman R, Ball J. Use of ice-cold crystalloid for inducing mild therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012; 83: 151-8.
 30. Strohm B, Azzopardi D. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed*. 2010; 95: 373-5.
 31. Akula VP, Gould JB, Davis AS, Hackel A, Oehlert J, Van Meurs KP. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: data from the California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC) and California Perinatal Transport System (CPeTS) for 2010. *J Perinatol*. 2013; 33: 194-7.
 32. Gancia P, Pomero G. Therapeutic hypothermia in the prevention of hypoxic-ischemic encephalopathy: new categories to be enrolled. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 94-6.
 33. Bembea MM, Nadkarni VM, Diener-West M, Venugopal V, Carey SM, Berg RA, et al. Temperature patterns in the early postresuscitation period after pediatric in-hospital cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11: 723-30.
 34. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, Atkins DL, Berg RA, Berg MD, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2010; 126: 1261-318.
 35. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Graham SH, Safar P. Hypothermia and hyperthermia in children after resuscitation from cardiac arrest. *Pediatrics*. 2000; 106: 118-22.
 36. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2007-12.
 37. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics*. 2013; 132: 841-6.
 38. Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr*. 2012; 161: 88-93.
 39. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2012; 160: 567-72.
 40. Oh SH, Park KN, Kim YM, Kim HJ, Youn CS, Kim SH, et al. The prognostic value of continuous amplitude-integrated electroencephalogram applied immediately after return of spontaneous circulation in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2013; 84: 200-5.
 41. Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, Outtrim J, Smielewski P, Gupta A, et al. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br J Anaesth*. 2007; 99: 237-44.
 42. Mani R, Schmitt SE, Mazer M, Putt ME, Gaieski DF. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2012; 83: 840-7.
 43. Archer N, Levene MI, Evans DH. Cerebral artery Doppler ultrasound for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986; 1116-8.