

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Ecocardiografía funcional como herramienta para la valoración de la repercusión hemodinámica de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María José Rodríguez Castaño

Directores

José Antonio Martínez Orgado, Luis Arruza Gómez

Madrid, 2017

© María José Rodríguez Castaño, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL COMO HERRAMIENTA PARA
LA VALORACIÓN DE LA REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA DE LA
HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN EL RECIÉN NACIDO CON
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA**

TESIS DOCTORAL

DIRECTORES:

JOSÉ ANTONIO MARTÍNEZ ORGADO

LUIS ARRUZA GÓMEZ

M^a JOSÉ RODRÍGUEZ CASTAÑO

MADRID, 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	<i>María José Rodríguez Castaño.</i>
<i>Título de la Tesis</i>	<i>Ecocardiografía funcional como herramienta para la valoración de la repercusión hemodinámica de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.</i>
<i>Facultad o Centro</i>	<i>Hospital Clínico San Carlos.</i>

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre Completo</i>	<i>José Antonio Martínez Orgado.</i>
<i>Centro al que pertenece en la actualidad</i>	<i>Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos s/n. 28040. Madrid.</i>
<i>D.N.I/Pasaporte</i>	<i>05383108 G</i>
<i>e-mail</i>	<i>jose.martinezo@salud.madrid.org</i>

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	<i>X</i>			
<i>Definición Objetivos</i>	<i>X</i>			
<i>Metodología</i>	<i>X</i>			
<i>Relevancia Resultados</i>	<i>X</i>			
<i>Discusión / Conclusiones</i>	<i>X</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La Tesis Doctoral de Doña M^a José Rodríguez aborda un tema de extremado interés cual es la optimización de la valoración hemodinámica de los neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica, en particular en lo referente a los tratados con hipotermia. Este tema, aparte de abordar un problema sanitario de primer orden en nuestro medio, ofrece un abordaje inédito y que mejora decisivamente el manejo de estos pequeños. La Hipótesis y los Objetivos son adecuados y concretos, y están bien enunciados. Ha empleado una metodología innovadora, claramente óptima para la consecución de los objetivos. De forma brillante, ha utilizado un modelo experimental para la comprobación de aspectos metodológicos y fisiopatológicos que no pueden abordarse en la práctica clínica. Esto no sólo otorga credibilidad y veracidad a sus resultados, sino que ofrece información valiosa e inédita. Es digno de mención el considerable trabajo que ha implicado tanto el modelo experimental como el trabajo clínico, en ambos casos realizado con meticulosidad. Los resultados obtenidos son de gran relevancia, ofreciendo puntos de vista inéditos que permitirán mejorar las herramientas diagnósticas para estos niños, además de enriquecer nuestro conocimiento sobre las consecuencias de un tratamiento moderno y aún no del todo conocido. La Discusión es profunda, bien referenciada con bibliografía adecuada y actual, y se lee y comprende con facilidad. Las Conclusiones son realistas, acordes a los resultados y los objetivos.

Madrid, a 20 de Octubre de 2015
Fdo.: José Antonio Martínez Orgado.

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	María José Rodríguez Castaño
Título de la Tesis	Ecocardiografía funcional como herramienta para la valoración de la repercusión hemodinámica de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.
Facultad o Centro	Hospital Clínico San Carlos.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Luis Arruza Gómez
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos s/n. 28040. Madrid.
D.N.I./Pasaporte	51411532 T
e-mail	luis.arruza@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El trabajo presentado es original, muy novedoso y plantea preguntas de gran interés en la clínica para las que todavía no hay respuestas claras. El trabajo se fundamenta en una excelente revisión de la bibliografía sobre el tema que pone claramente de manifiesto los puntos débiles del conocimiento actual en la materia. La hipótesis es clara y los objetivos planteados son factibles y acordes a ella. La metodología resulta muy interesante ya que combina la investigación clínica con un modelo animal que permite responder cuestiones que no se podrían plantear en el paciente por motivos éticos. Se encuentran hallazgos novedosos y relevantes desde el punto de vista clínico que se recogen adecuadamente en los resultados. Las conclusiones están claramente expuestas, se derivan totalmente de los resultados obtenidos y están en consonancia con la hipótesis y objetivos planteados inicialmente. Por todo ello considero que el presente trabajo reúne todas las condiciones para ser presentado y defendido como tesis doctoral.

Madrid, a 20 de Octubre de 2015

Fdo.: Luis Arruza Gómez

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

*A Mikel, por sus bailecillos...,
y por esos ataques de risa
que después no me dejan dormir.*

"Si buscas resultados distintos,
no hagas siempre lo mismo".

- A. Einstein.

Agradecimientos

Quiero hacer una mención especial a mis padres. Ellos me enseñaron la importancia del esfuerzo diario y la dignidad del trabajo bien hecho.

A los directores de esta Tesis, Luis y Pepe, que despertaron en mí el interés por la ecocardiografía y la investigación básica. Por su generosidad y su tiempo, y por confiar en que este proyecto era posible, gracias, he tenido mucha suerte.

Al Profesor Moro, que decidió contar conmigo, parte de esto también es gracias a él.

A Bea, por estar en mañanas críticas; a Marta y a Gema, por esas tardes, y alguna que otra noche; a los pacientes que te cambian; y a todas las personas, que de un modo u otro, han hecho que este trabajo sea posible.

ABREVIATURAS

aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud.

AI: aurícula izquierda.

Ao: aorta.

BNP: péptido atrial natriurético.

CTL: grupo control en el modelo clínico.

cTnI: troponina cardiaca I.

D: diámetro del vaso.

DAP: ductus arterioso persistente.

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.

DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.

ECG: electrocardiograma.

EcoFn: ecocardiografía funcional.

EF: ejection fraction.

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.

FA: fracción de acortamiento.

FE: fracción de eyección.

FnECHO: functional echocardiography.

FOP: foramen oval permeable.

GCVD: gasto cardiaco del ventrículo derecho.

GCVI: gasto cardiaco del ventrículo izquierdo.

HI: hipoxia isquemia.

HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy

HIHT: grupo hipotermia en el modelo clínico.

HT: hipotermia.

HTP: hipetensión pulmonar.

iNOS: oxido nítrico sintetasa inducible neuronal.

IQ: cociente intelectual.

IT: insuficiencia tricuspídea.

LVO: índice cardiaco izquierdo.

MBP: mean blood pressure.

MPI: índice de función miocárdica.

NIRS: espectroscopía cercana al infrarrojo.

NO: óxido nítrico.

NT: normotermia.

PAM: presión arterial media.

PAP: presión en la arteria pulmonar.

QTc: QT corregido.

RN: recién nacido.

rSO₂ C: saturación regional de oxígeno cerebral.

rSO₂ S: saturación regional de oxígeno somática.

RVO: índice cardiaco derecho.

RVSp: resistencias vasculares pulmonares.

RW: recalentamiento.

SF: shortening fraction.

SV: volumen latido.

SVCF: superior vena cava flow.

TAPSE: excursión sistólica del plano anular de la tricúspide.

TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica.

TE: tiempo de eyección.

TH: therapeutic hypothermia.

TIO: índice de oxigenación tisular.

TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho.

TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

TVP: tiempo a velocidad pico.

VCS: vena cava superior.

VD: ventrículo derecho.

VI: ventrículo izquierdo.

VTI: integral de la curva velocidad-tiempo.

2D: 2 dimensiones.

INDICE

A. RESUMEN	1
B. SUMMARY	12
I. INTRODUCCIÓN	21
1. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA	22
1.1 Magnitud del problema	22
1.2 Fisiología	22
1.3 Afectación extracerebral en la encefalopatía hipóxico-isquémica	24
1.4 El sistema cardiovascular en la encefalopatía hipóxico-isquémica	25
2. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA	28
2.1 Antecedentes y estado actual	28
2.2 El sistema cardiovascular durante la hipotermia terapéutica	30
2.2.1 Frecuencia cardíaca	30
2.2.2 ECG	31
2.2.3 Gasto cardíaco	32
2.2.4 Contractilidad	33
2.2.5 Presión arterial	33
2.2.6 Estimulación adrenérgica	34

3. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA DEL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA DURANTE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA	35
3.1 Monitorización del recién nacido crítico en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.....	36
3.1.1 Relleno capilar	36
3.1.2 Frecuencia cardiaca	37
3.1.3 Diuresis	37
3.1.4 Presión arterial	37
3.1.5 Saturación regional de oxígeno	38
4. ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL	40
4.1 Componentes de la EcoFn	41
4.1.1 Valoración del ductus arterioso	41
4.1.2 Valoración del cortocircuito auricular	42
4.1.3 Función miocárdica	42
A. Función sistólica del ventrículo izquierdo	42
B. Estimación de la función del ventrículo derecho	42
C. Valoración de la función miocárdica global	43
4.1.4 Gasto cardiaco	44
4.1.5 Medición del flujo en vena cava superior	44
4.1.6 Presión en arteria pulmonar	45
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	48

III. HIPÓTESIS	51
IV. OBJETIVOS	53
V. MÉTODOS	55
1. MODELO CLÍNICO	56
1.1 Población y ámbito de estudio	56
1.2 Criterios de inclusión	56
1.3 Criterios de exclusión	57
1.4 Protocolo	57
1.5 Controles	68
2. MODELO EXPERIMENTAL	69
2.1 Instrumentación	69
2.2 Monitorización	70
2.3 Protocolo experimental	72
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
VI. RESULTADOS	79
1. SITUACIÓN HEMODINÁMICA DEL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA DURANTE LA HIPOTERMIA TERAPEÚTICA. COMPARACIÓN CON CONTROLES SANOS	80
1.1 Generalidades	80
1.2 Afectación cerebral	81

1.3 Afectación extracerebral	82
1.4 Repercusión hemodinámica de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica	83
1.4.1 Marcadores bioquímicos de isquemia miocárdica	83
1.4.2 Frecuencia cardíaca	85
1.4.3 Presión arterial media	85
1.4.4 Ecocardiografía funcional	86
A. Generalidades	86
B. Flujo sistémico en vena cava superior	86
C. Índice cardíaco derecho	87
D. Índice cardíaco izquierdo	88
E. Función sistólica del ventrículo izquierdo	88
F. Función sistólica del ventrículo derecho	90
G. Función miocárdica global	91
H. Signos de hipertensión pulmonar	92
I. Fase de recalentamiento	93
2. DIFERENCIACIÓN ENTRE REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA FRENTE A COMPROMISO CARDIOVASCULAR SECUNDARIO A LA HIPOXIA-ISQUEMIA EN EL MODELO EXPERIMENTAL	95
2.1 Generalidades	95
2.2 Afectación cerebral	95
2.3 Afectación extracerebral	97

2.4 Afectación hemodinámica	98
2.4.1 Frecuencia cardíaca	98
2.4.2 Presión arterial	99
2.4.3 Ecocardiografía funcional	100
A. Generalidades	100
B. Índices cardíacos	101
C. Función sistólica del ventrículo izquierdo	102
D. Función miocárdica global	104
E. Hipertensión pulmonar	106
3. UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL PARA IDENTIFICAR EL COMPROMISO CARDIOVASCULAR DEL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA CORPORAL TOTAL	107
3.1 Correlación entre las medidas invasivas y ecocardiográficas de gasto cardíaco	107
3.2 Correlación entre las medidas ecocardiográficas de gasto cardíaco y los parámetros habituales de monitorización hemodinámica	108
3.2.1 Modelo experimental	108
3.2.2 Modelo clínico	109
VI. DISCUSIÓN	111
1. ANTECEDENTES	112

2. DAÑO CEREBRAL	113
3. DAÑO EXTRACEREBRAL	114
4. AFECTACIÓN HEMODINÁMICA	115
4.1 Frecuencia cardiaca	115
4.2 Presión arterial	117
4.3 Gasto cardiaco	119
4.3.1 Flujo en vena cava superior	120
4.4 Volumen latido	123
4.5 Función sistólica del ventrículo izquierdo	124
4.6 Función sistólica del ventrículo derecho	126
4.7 Función miocárdica global	127
4.8 Hipertensión pulmonar	130
4.9 Recalentamiento	131
5. UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL PARA IDENTIFICAR EL COMPROMISO HEMODINÁMICO DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA	133
5.1 Presión arterial	134
5.2 Troponina cardiaca I	135
5.3 Saturación regional de oxígeno	135
VIII. CONCLUSIONES	139
IX. BIBLIOGRAFÍA	143
X. ANEXO I	175

A. RESUMEN

I. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) presentan con frecuencia afectación de otros órganos distintos del sistema nervioso central (Martín-Ancel A et al. 1995, Shah P et al. 2004). En este contexto, la tasa de disfunción cardiovascular oscila entre el 29-78% según los criterios diagnósticos utilizados (Shankaran et al. 1991, Martín-Ancel A et al. 1995).

La hipotermia terapéutica (HT) es, en la actualidad, una práctica estándar como terapia neuroprotectora en los pacientes con EHI que ha demostrado disminuir la mortalidad y la discapacidad moderada o grave a los 2 años de vida (Shankaran S et al. 2005, Azzopardi DV et al. 2009, Jacobs SE et al. 2013). Sin embargo, a pesar de su uso cada vez más extendido, los efectos de la HT en el sistema cardiovascular del paciente con EHI no están aún bien caracterizados.

Generalmente se asume que una presión arterial normal es indicativa de un gasto cardiaco normal y, por tanto, de un flujo sanguíneo cerebral adecuado; sin embargo, diversos estudios han demostrado que la relación entre la presión arterial y el gasto cardiaco no es lineal debido a la variación en las resistencias vasculares periféricas, de ahí la importancia de evaluar específicamente el gasto cardiaco en estos pacientes (Kluckow M. 2011, Kluckow M. 2014). Los parámetros que habitualmente se utilizan para esta valoración (tiempo de relleno capilar, acidosis, frecuencia cardiaca y presión arterial) son limitados en cuanto a la precisión con que permiten estimar el

compromiso hemodinámico (Osborne DA et al. 2004, Lewin J et al. 2008, Soleymani S et al. 2010). Nuevas herramientas como la saturación regional de oxígeno (rSO₂) y la ecocardiografía funcional (EcoFn) deben todavía demostrar su validez y utilidad en el paciente con EHI durante tratamiento con hipotermia.

II. HIPÓTESIS

La hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica produce una repercusión hemodinámica que va más allá de la disminución de la frecuencia cardíaca. Estas alteraciones y el compromiso cardiovascular de estos pacientes se pueden diagnosticar mediante ecocardiografía funcional pero no son sistemáticamente detectables con los métodos de monitorización habitualmente empleados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

III. OBJETIVOS

1. Describir la afectación hemodinámica del recién nacido con EHI sometido a hipotermia terapéutica corporal total.
2. Distinguir la repercusión hemodinámica de la HT en el paciente con EHI del daño cardiovascular atribuible a la hipoxia-isquemia (HI).

3. Determinar la utilidad de la EcoFn frente a la monitorización hemodinámica convencional para identificar el compromiso cardiovascular del recién nacido con EHI durante el tratamiento con HT.

IV. METODOS

MODELO CLÍNICO

Se estudiaron de forma retrospectiva los recién nacidos con diagnóstico de EHI y tratamiento con hipotermia corporal total (grupo HIHT) ingresados en nuestra Unidad durante un periodo de 3 años.

La indicación de HT se estableció en base al protocolo de la Unidad (Azzopardi D et al. 2008) y se realizó con el sistema Tecotherm. Tres neonatólogos de la Unidad realizaron EcoFn a todos los pacientes en las primeras 24 horas de HT, y tras el recalentamiento, cuando fue posible. Se utilizó un ecógrafo Mindray M7 con transductor neonatal de 12 MHz. Las ecocardiografías se realizaron mediante un procedimiento estandarizado previamente descrito (Mertens et al. 2011). Además, en el momento del estudio ecocardiográfico se registraron los valores de frecuencia cardiaca, presión arterial invasiva y rSO₂ medida mediante tecnología NIRS. Se midieron las velocidades de flujo picosistólico y telediastólico cerebrales. Finalmente, se determinaron los valores de troponina cardiaca I (cTnI), CK-MB y NT-proBNP en sangre en el mismo período.

Se utilizaron como controles (grupo CTL) recién nacidos sanos (no asfícticos, menores de 72 horas de vida, sin signos de disfunción cardiovascular), cuyos padres firmaron consentimiento informado. En ellos se monitorizó la frecuencia cardíaca y la presión arterial de manera no invasiva y se determinaron las velocidades de flujo picosistólico y telediastólico cerebrales. Se midió también cTnI, CK-MB y NT-proBNP y fueron evaluados siguiendo el mismo protocolo ecocardiográfico.

MODELO EXPERIMENTAL

Se emplearon cerdos recién nacidos de entre 1 y 3 días de vida, que fueron sedados con sevoflurano, intubados orotraquealmente y ventilados mecánicamente. En cada animal se disecó y canuló la arteria femoral derecha y la vena yugular interna derecha, se colocó una sonda mediante vesicostomía para monitorizar diuresis y se mantuvo la temperatura corporal entre 37 y 38°C mediante el uso de sábanas de aire caliente. Finalizada la instrumentación, se instauró sedorelajación con propofol (14 mg/kg/h) y rocuronio (0.6 mg/kg/h) intravenosos.

Se midió de forma continua el gasto cardíaco, el volumen latido, la presión arterial media, la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares periféricas y la temperatura mediante monitor de gasto cardíaco así como la saturación arterial de oxígeno mediante un monitor con pulsioxímetro integrado. Se monitorizó la actividad cerebral mediante electroencefalograma integrado

por amplitud (aEEG). Se determinó la rSO₂ cerebral y somática mediante espectroscopía cercana al infrarrojo.

Tras la estabilización de constantes, se indujo HI mediante la compresión de ambas carótidas con oclusores vasculares y la reducción de la FiO₂ a 0.10 mediante una mezcla de gases (oxígeno y nitrógeno) durante 30 minutos.

Treinta minutos después del fin de la HI, los animales fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos experimentales:

- Normotermia (NT): se mantuvieron con la manta de calor hasta el final del experimento, a una temperatura de 37 ± 0.5 °C.

- Hipotermia (HT): se dispuso una manta de hipotermia Tecotherm y se enfriaron hasta conseguir reducir la temperatura central a 34 ± 0.5 °C.

En ambos grupos se realizó ecocardiografía funcional tras la instrumentación, una vez finalizada la hipoxia isquemia y una vez alcanzada la temperatura objetivo en hipotermia (o periodo similar en NT). Para el estudio ecocardiográfico se empleó un protocolo validado, adaptado a las particularidades anatómicas del cerdo recién nacido (Fugelseth et al. 1999). Las ecocardiografías fueron realizadas por dos de los neonatólogos que realizaron los estudios en los recién nacidos humanos, tras un periodo de aprendizaje en lechones. Se utilizó un ecógrafo Sono Site Titan con transductor neonatal de 8 MHz.

V. RESULTADOS

A. Situación hemodinámica del recién nacido con EHI durante la HT.

Comparación con controles sanos.

Durante el periodo de estudio se incluyeron 13 pacientes en el grupo hipotermia (HIHT) y 8 en el grupo control (CTL).

Todos los pacientes del grupo HIHT presentaron una elevación significativa de marcadores bioquímicos de isquemia miocárdica (cTnI, CK-MB, NT-proBNP) que no se observó en el grupo CTL. Todos ellos presentaron además menor frecuencia cardiaca y menor presión arterial media.

En cuanto al estudio ecocardiográfico se observó una disminución significativa de los índices cardiacos derecho e izquierdo en el grupo HIHT respecto al grupo control, sin diferencias entre grupos en lo que respecta al flujo en vena cava superior, fracción de eyección y acortamiento, TAPSE y volumen latido.

Los pacientes sometidos a hipotermia presentaron además alargamiento de los índices Tei de ambos ventrículos así como datos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar que no se encontraron en los controles.

Cuatro pacientes fueron sometidos a EcoFn tras completar el recalentamiento. Se observó en ellos un incremento de presión arterial y frecuencia cardiaca respecto a las cifras que presentaban en hipotermia. Además también aumentaron los índices cardiacos de ambos ventrículos y el

volumen latido; se normalizaron los valores de los índices Tei y desaparecieron los signos ecográficos de hipertensión pulmonar.

B. Diferenciación entre repercusión hemodinámica de la HT frente a compromiso cardiovascular secundario a la hipoxia-isquemia en el modelo experimental.

Durante el periodo de estudio se incluyeron cinco animales en el grupo hipotermia (HT) y tres en el grupo normotermia (NT).

La HI produjo un incremento significativo de la frecuencia cardiaca respecto a los valores basales en ambos grupos de estudio. Posteriormente, el grupo sometido a HT presentó una disminución significativa de la misma respecto al grupo que permaneció en NT.

No se observaron diferencias en lo que respecta a la presión arterial entre grupos ni tras la HI ni durante el tratamiento con HT.

Respecto al estudio ecocardiográfico, tanto el índice cardiaco derecho como el izquierdo se incrementaron en ambos grupos tras la HI respecto a los valores basales. La HT, en cambio, produjo un descenso significativo de ambos índices respecto al grupo NT.

Ni la HI ni la HT produjeron modificaciones significativas de la FE y FA entre grupos. En cuanto al volumen latido se observó que éste disminuye en ambos grupos tras la HI pero prácticamente no se modifica con la hipotermia.

La HI no produjo modificación en el índice Tei de ambos ventrículos respecto a los valores basales; sin embargo, en el grupo sometido a HT se observó un incremento significativo del índice Tei tanto del ventrículo derecho como del izquierdo respecto al que permaneció en normotermia.

La HI produjo una disminución del cociente TVP/TEVD respecto a los valores basales en ambos grupos. Tras instaurar tratamiento con hipotermia el cociente permaneció por debajo de los valores basales sin alcanzar diferencias significativas entre grupos.

C. Utilidad de la ecocardiografía funcional para identificar el compromiso cardiovascular del recién nacido con EHI durante el tratamiento con HT.

En el modelo experimental se encontró una correlación lineal estadísticamente significativa entre la medición ecográfica del índice cardiaco derecho (RVO) y el gasto cardiaco medido por termodilución. No se encontró correlación en cambio entre el RVO y los parámetros habituales de monitorización hemodinámica (rSO₂, PAM).

En el modelo clínico tampoco se encontró correlación entre las medidas ecocardiográficas de gasto cardiaco (FVCS, RVO, LVO) y los parámetros habituales de monitorización hemodinámica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica durante el tratamiento con hipotermia

(PAM, cTnI, rSO₂). Sin embargo, se encontró una correlación significativa entre el RVO y la velocidad de flujo cerebral telediastólica.

VI. CONCLUSIONES

- La hipotermia corporal total como tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica induce por sí misma bradicardia sinusal con función sistólica conservada.
- La hipotensión arterial y el aumento de las resistencias vasculares pulmonares que aparecen en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal son atribuibles a la agresión por hipoxia-isquemia pero no a la hipotermia terapéutica.
- La hipotermia corporal total condiciona una disminución del gasto cardiaco sin repercusión en el flujo en vena cava superior.
- La disminución del gasto cardiaco observada durante la hipotermia terapéutica no es atribuible exclusivamente a la disminución de la frecuencia cardiaca.
- La hipotermia corporal total produce un patrón ecocardiográfico de afectación de la función miocárdica global en ambos ventrículos que en presencia de una función sistólica conservada sugiere disfunción diastólica.
- La disminución del gasto cardiaco durante la hipotermia corporal total se acompaña de disminución en las velocidades de flujo cerebral.

- La ecocardiografía funcional permite identificar el compromiso cardiovascular que presenta el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica durante el tratamiento con hipotermia y que pasaría desapercibido con otras herramientas diagnósticas.

Síntesis final

El compromiso cardiovascular que presenta el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica durante el tratamiento con hipotermia es atribuible sólo parcialmente a la propia hipoxia-isquemia. La hipotermia terapéutica condiciona alteraciones hemodinámicas más allá de la disminución de la frecuencia cardíaca que podrían no ser fisiológicas y que precisan de la ecocardiografía funcional para su diagnóstico.

Son necesarios estudios que determinen si el diagnóstico precoz y el tratamiento de la disfunción hemodinámica observada modifican el pronóstico de estos pacientes.

B. SUMMARY

I. INTRODUCTION

Patients with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) often develop multiorgan damage (Martin-Ancel A et al. 1995, Shah P et al. 2004). In particular, the rate of cardiovascular dysfunction ranges from 29-78% depending on the diagnostic criteria (Shankaran et al. 1991, Martin-Ancel A et al. 2015).

Therapeutic hypothermia (TH) is currently the standard of care in patients with HIE; as a neuroprotective therapy it has been shown to decrease mortality and/or severe disability at 2 years of age (Shankaran S et al. 2005, Azzopardi DV et al. 2009, Jacobs et al. 2013). However, despite its increasingly widespread use, the effects of TH on the cardiovascular system of the patient with HIE are not well characterized.

It is generally thought that normal blood pressure indicates a normal cardiac output and therefore an adequate cerebral blood flow. However, several studies have shown that the relationship between blood pressure and cardiac output is not linear because of the variability of peripheral vascular resistance, this fact determines the importance of specifically assessing cardiac output in these patients (Kluckow M. 2011, Kluckow M. 2014).

The parameters usually used for this assessment (capillary refill time, acidosis, heart rate and blood pressure) are not well validated and show limitations in their accuracy for estimating hemodynamic compromise (Osborne DA et al. 2004, Lewin J et al. 2008 Soleymani S et al. 2010). New tools such as regional oxygen saturation (rSO₂) and functional

echocardiography (FnECHO) are to still prove their validity and usefulness in patients with HIE during treatment with hypothermia.

II. HYPOTHESIS

Therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy would cause a hemodynamic impact that would go beyond the decrease in heart rate. Whereas the cardiovascular compromise of these patients would not be consistently detectable with monitoring methods commonly used in Neonatal Intensive Care Units, it could be diagnosed by functional echocardiography .

III. OBJETIVES

1. To describe the hemodynamic impairment of neonates with HIE under treatment with total body TH.
2. To distinguish between the hemodynamic impact of TH in patients with HIE and the cardiovascular damage attributable to hypoxia-ischemia (HI).
3. To determine the usefulness of FnECHO versus conventional hemodynamic monitoring to identify the cardiovascular compromise in neonates with HIE under treatment with total body TH.

IV. METHODS

CLINICAL MODEL

We retrospectively reviewed the medical records and an echocardiographic

database from patients with HIE and treatment with TH (HIHT group) admitted to the NICU during a three-year-period. Inclusion criteria for whole-body TH were according to the protocol in force in the Unit (Azzopardi D et al. 2008). TH was carried out using the Tecotherm System. Three neonatologists carried out a FnECHO within 24 hours of initiation of TH, and, whenever possible after rewarming, using a portable ultrasound device Mindray M7 with neonatal 12 MHz transducer. The echocardiographic studies were carried out according to a standardized protocol (Mertens et al. 2011). Heart rate, invasive mean blood pressure (MBP) and rSO₂ (measured by NIRS) as well as cerebral blood flow velocities were recorded at the time of the FnECHO study. Blood samples were obtained at the same time to determine cardiac troponin I (cTnI), CK-MB and NT-proBNP concentration. A control group (CTL group) of healthy neonates (non-asphyxiated newborns of less than 72 hours of life, with no signs of cardiovascular dysfunction), whose parents signed an informed consent, was evaluated following the same protocol.

EXPERIMENTAL MODEL

1-to-3 day-old piglets were intubated and mechanically ventilated under sedation with sevoflurane and then kept anesthetized and paralyzed with a prefusion of propofol and rocuronium. Indwelling catheters were placed into

the right femoral artery to obtain blood samples and to measure arterial PO₂ and mean blood pressure, and into the right jugular vein to monitor cardiac output and to administer medication. An urinary catheter was placed through vesicostomy to monitor urinary output. Rectal temperature was maintained between 37 and 38 ° C with a warming device. Cardiac output, stroke volume, mean arterial pressure, heart rate, peripheral vascular resistance, arterial oxygen saturation and temperature were continuously measured. Brain activity was monitored by integrated amplitude (aEEG) EEG. Cerebral and somatic rSO₂ were determined by near infrared spectroscopy. HI was induced by clamping both carotid arteries with vascular occluders and by lowering the fraction of inspired oxygen to 0.10 for 30 minutes. Thirty minutes after the end of the HI, the animals were randomly assigned to one of the following experimental groups:

- Normotermia (NT): animals were maintained with the heat blanket until the end of the experiment, at a rectal temperature of 37 ± 0.5 ° C.
- Hypothermia (HT): animals were cooled with an hypothermia blanket Tecotherm to achieve a reduction in core temperature to 34 ± 0.5 ° C.

In both groups a FnECHO study was carried out after the instrumentation, after the end of the HI episode and finally, once the target hypothermic temperature (or similar period NT) was achieved. The echocardiographic studies were performed according to a protocol adapted to the anatomy of the newborn pig (Fugelseth et al. 1999) by two of the neonatologists who

conducted studies in human newborns, after a training period with animals. A portable ultrasound device (Sono Site Titan with neonatal 8 MHz transducer) was used.

V. RESULTS

A. Hemodynamic status of the newborn with HIE during HT.

Thirteen patients were included in the HIHT group and eight infants in the CTL group. As compared with the CTL group, all patients in the HIHT group showed elevated blood concentration of biochemical markers of myocardial ischemia (cTnI, CK-MB, NT-proBNP) as well as lower heart rate and lower mean arterial blood pressure.

The FnECHO study showed a significant decrease of right and left ventricular outputs in the HIHT group. However, no differences were observed between groups regarding superior vena cava flow (SVCF), shortening and ejection fraction (SF and EF, respectively), stroke volume or TAPSE.

Patients undergoing TH also showed a lengthening of the Tei index of both ventricles and some echocardiographic evidences of pulmonary hypertension that were not found in the controls.

Four patients underwent FnECHO after complete rewarming. Mean arterial blood pressure and heart rate, as well as right and left ventricular outputs and stroke volume increased after rewarming. Tei index values were restored after rewarming and echocardiographic signs of pulmonary hypertension disappeared.

B. Differentiation between hemodynamic impact of HT and cardiovascular damage attributable to hypoxia-ischemia in an experimental model.

Five piglets were included in the hypothermia group (HT) and three in the normothermia group (NT).

HI induced a significant increase in heart rate from baseline values in both study groups. Thereafter, HT group presented a significant decrease in heart rate as compared to the NT group.

No differences in mean arterial blood pressure were observed between groups even after HI or during HT treatment.

Regarding echocardiography, left and right ventricular outputs were increased in both groups after HI as compared to baseline values. However, HT induced a significant decrease in both parameters as compared to NT group.

Neither HI nor HT induced significant changes in EF and SF. Stroke volume decreased in both groups after HI but remained unchanged under hypothermia.

HI induced no changes in Tei index of both ventricles as compared to baseline values; however, in the group under TH, Tei index of both ventricles significantly increased as compared to the NT.

HI induced a decrease of DVT / TEVD ratio as compared to baseline values in both groups. The ratio remained under baseline values after starting TH, with

no significant differences between groups.

C. Usefulness of FnECHO to identify cardiovascular compromise in the newborn with HIE during treatment with TH.

A linear correlation between ultrasound measurement of right cardiac index (RVO) and cardiac output measured by thermodilution was found in the experimental model. However, there was no correlation between RVO and the usual hemodynamic monitoring parameters (rSO₂, MBP). In the clinical model the echocardiographic measures of cardiac output (SVCF, RVO, LVO) did not correlate with the usual parameters of hemodynamic monitoring in newborns with HIE during treatment with TH (MBP, cTnI, rSO₂). However, a significant correlation between the RVO and cerebral diastolic flow velocity was found.

VI. CONCLUSIONS

- Total body hypothermia *per se* induces sinus bradycardia with a preserved systolic function.
- Hypotension and increased pulmonary vascular resistances after hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn are attributable to the hypoxic-ischemic aggression but not to therapeutic hypothermia.
- Total body hypothermia determines a decrease in cardiac output without impact on the superior vena cava flow.

- The decreased cardiac output observed during therapeutic hypothermia cannot be attributed exclusively to the decrease in heart rate.
- Total body hypothermia produces an echocardiographic pattern of global myocardial dysfunction in both ventricles; which, in the presence of a preserved systolic function, suggests diastolic dysfunction.
- The decrease in cardiac output during total body hypothermia is accompanied by a decrease in cerebral blood flow velocities.
- Whereas the cardiovascular compromise in the newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy during treatment with hypothermia cannot be detected using conventional monitoring tools, that condition can be successfully identified using functional echocardiography.

Final synthesis

HIE patients under whole body hypothermia show a hemodynamic compromise that is only partially attributable to the hypoxic-ischemic insult. Therapeutic hypothermia induces several non-physiological hemodynamic changes beyond the well-known decrease in heart rate. Functional echocardiography is required for the diagnosis of those alterations. Further studies are needed to determine whether early diagnosis and treatment of that hemodynamic dysfunction could improve the outcome of these patients.

I. INTRODUCCIÓN

1. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA.

1.1 Magnitud del problema.

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa importante de daño neurológico agudo en el recién nacido (RN) a término o casi término. En países desarrollados se describe una incidencia de entre 1-3 casos x 1.000 RN vivos de edad gestacional \geq a 36 semanas (Fatemi A et al. 2009, Shah PS. 2010). En su forma moderada, se asocia a una mortalidad de alrededor del 10%, y un 30-45% de los pacientes supervivientes presentan secuelas neurológicas a largo plazo. La mortalidad de la EHI grave es de aproximadamente el 50%, y más del 90% de los casos que sobreviven lo hacen con discapacidades neurológicas permanentes (Shankaran S et al. 2005, Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. 2014). Este impacto en la salud infantil, junto con las implicaciones sociales y legales asociadas, hacen que esta entidad constituya un importante problema socio-sanitario (CDC. 2004).

1.2 Fisiopatología.

El principal mecanismo patogénico subyacente a la EHI es una alteración en el flujo sanguíneo cerebral, que ocurre, en la mayoría de los casos, como consecuencia de una interrupción en el flujo sanguíneo placentario y por tanto del intercambio gaseoso. Se trata de un proceso evolutivo y complejo

que comienza con la agresión hipóxico-isquémica y que continúa durante el periodo de recuperación (Shalak L et al. 2004).

A nivel celular, la disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la entrega de oxígeno inicia una cascada de eventos bioquímicos deletéreos que ocurren en varias fases (Shalak L et al. 2004, Kasdorf E et al. 2013). Inicialmente y de forma inmediata tras la agresión, se produce una alteración de la polaridad transmembrana neuronal secundaria a la disfunción de las bombas iónicas. Esto, por un lado genera edema neuronal que resulta lesivo por sí mismo, y por otro da lugar a la entrada masiva de calcio al interior de la célula. Paralelamente o a consecuencia de ello se produce una acumulación intracelular de neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato. Todo ello induce la síntesis de citocinas proinflamatorias como TNF-alfa y la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible neuronal (iNOS) que, a su vez, genera grandes cantidades de óxido nítrico (NO). Tanto las citocinas inflamatorias como el NO inducen la apoptosis neuronal. Por otro lado, durante la fase de reperfusión, se generan grandes cantidades de radicales libres con el consiguiente estrés oxidativo que se ve agravado por el NO. La quimiotaxis de células inflamatorias al lugar de la lesión colabora aún más al daño neuronal con la liberación de radicales libres y más citocinas proinflamatorias (Volpe JJ. 2001, Shalak L et al. 2004, Stola A et al. 2008, Perlman JM. 2006, Shankaran S. 2012, Kasdorf E et al. 2013).

Además, durante la hipoxia-isquemia (HI) y la reperfusión tienen lugar también cambios vasculares. Se produce daño endotelial oxidativo y secundariamente aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica (Chan PH et al. 1984). La pérdida de la autorregulación cerebral determina una circulación cerebral pasiva a los cambios de presión arterial que hace imprescindible asegurar una adecuada perfusión sistémica para mantener el flujo sanguíneo cerebral y evitar daño isquémico sobreañadido (Kasdorf E et al. 2013).

1.3 Afectación extracerebral en la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Aunque la afectación multiorgánica ya no se considera necesaria para el diagnóstico de EHI neonatal (Hankins GD and Speer M. 2003, Committee on Obstetric Practice, ACOG. 2005), es un hecho conocido que estos pacientes, presentan con frecuencia disfunción de otros órganos distintos del sistema nervioso central (Martín-Ancel A et al. 1995, Shah P et al. 2004).

La afectación multiorgánica en la EHI neonatal se ha atribuido clásicamente a una redistribución del flujo sanguíneo secundario a la asfixia perinatal (Sheldon RE et al. 1979, Bocking AD et al. 1988, Peeters LL et al. 1995). Sin embargo publicaciones recientes señalan un posible mecanismo inflamatorio adicional implicado en el daño extracerebral (Arruza L et al. 2015).

La importancia de la afectación multiorgánica se subraya por el hecho de que en recién nacidos con EHI existe proporcionalidad entre el número de

órganos extracerebrales afectados y la probabilidad de una evolución adversa (Shah P et al. 2004) y sin embargo la frecuencia y la extensión de la afectación multiorgánica no se pueden predecir en función de la severidad de la asfixia (Perlman JM et al. 1989, Shankaran S et al. 1991, Martín-Ancel A et al. 1995, Shah P et al. 2004).

1.4 El sistema cardiovascular en la encefalopatía hipóxico-isquémica.

La tasa de disfunción cardiovascular descrita para la EHI oscila entre el 29-78% según los criterios diagnósticos utilizados (Shankaran et al. 1991, Martín-Ancel A et al. 1995, Barberi I et al. 1999, Tapia-Rombo CA et al. 2000, Hankins GD et al. 2002, Shah P et al. 2004). Sin embargo, la verdadera incidencia de afectación miocárdica podría estar infraestimada, principalmente en sus formas leves o moderadas, ya que al ser menos expresivas desde el punto de vista clínico pueden pasar desapercibidas en las unidades neonatales sin acceso a una evaluación ecocardiográfica seriada (Armstrong K et al. 2012).

Se sabe que el daño miocárdico y el compromiso cardiovascular secundario aumentan la mortalidad y la morbilidad del paciente con EHI (Kanik E et al. 2009, Armstrong K et al. 2012, Sweetman D et al. 2012). La disfunción miocárdica repercute en la hemodinámica cerebral. Se ha demostrado una reducción en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (tanto picosistólica como telediastólica) y un aumento del índice de resistencia y pulsatilidad en

recién nacidos con EHI, lo que conlleva una disminución de la perfusión cerebral en estos pacientes. Además, una mayor disfunción miocárdica se asocia a una encefalopatía más grave (Liu J et al. 2007, Sweetman D et al. 2012). Todo ello pone de manifiesto la necesidad de identificar la disfunción miocárdica y tratar el compromiso cardiovascular resultante en estos pacientes, aunque todavía son necesarios estudios que aclaren si la normalización de la situación hemodinámica mejora la evolución posterior y el pronóstico final.

En el paciente con EHI existen dos patrones de afectación miocárdica bien conocidos; por un lado depresión de la función ventricular izquierda lo que condiciona disminución de la contractilidad, bajo gasto cardiaco e hipotensión arterial sistémica, y por otro lado hipertensión pulmonar (Barberi I et al. 1999, Kluckow M. 2011, Armstrong K et al. 2012). Esto se traduce desde el punto de vista clínico en dos hallazgos muy frecuentes como son la bradicardia sinusal y la hipotensión arterial sistémica (Costa S et al. 2007, Sweetman et al. 2012).

Diversos estudios han demostrado en estos pacientes la presencia de cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia miocárdica como son el aplanamiento o inversión de la onda T, descenso o ascenso del segmento ST y ondas Q anómalas (Barberi I et al. 1999, Kanik E et al. 2009, Sweetman et al. 2012, Armstrong K et al. 2012). Su presencia se asocia

además con peor pronóstico, mayor disfunción multiorgánica y encefalopatía más grave (Jedeikin R et al. 1983, Kanik E et al. 2009).

Se ha demostrado también elevación de marcadores bioquímicos de daño miocárdico. Así, niveles de troponina T >0.1 mcg/L y de troponina I $> 0,15$ mcg/L han demostrado ser marcadores fiables de daño miocárdico en el paciente con EHI que además se asocian a menor gasto cardiaco y volumen latido, mayor mortalidad y a una encefalopatía más grave (Barberi I et al. 1999, Boo NY et al. 2005, Costa S et al. 2007, Armstrong K et al. 2012, Sweetman D et al. 2012). Se ha descrito que la isoenzima CK-MB se encuentra elevada de forma significativa en recién nacidos asfícticos, aunque esta elevación no parece discriminar bien entre aquellos que presentan compromiso cardiovascular y los que no lo presentan (Boo NY et al 2005, Günés T et al. 2005, Sweetman D et al. 2012). No ocurre lo mismo en cambio con el péptido atrial natriurético (BNP); en el contexto de disfunción miocárdica secundaria a EHI, los niveles de BNP podrían ayudar en el diagnóstico y guiar el tratamiento de la disfunción ventricular (Koch A et al. 2003, El-Khuffash A et al. 2007). El BNP podría además jugar un papel importante en el diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido asociada a la asfixia perinatal al encontrarse elevado en estos pacientes respecto a controles (Reynolds EW et al. 2004).

La evidencia ecocardiográfica de isquemia miocárdica incluye discinesia del septo interventricular, hiperecogenicidad de los músculos papilares,

disminución de la fracción de eyección y de acortamiento del ventrículo izquierdo, disminución del volumen latido, y del gasto cardiaco, insuficiencia tricuspídea (IT) y aumento de la presión en la arteria pulmonar entre otros hallazgos (Kluckow M. 2011).

2. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA.

2.1 Antecedentes y estado actual.

Hasta hace relativamente poco tiempo, los únicos tratamientos disponibles para el recién nacido con EHI eran los cuidados de soporte y el tratamiento de las convulsiones (Stola A y Perlman J. 2008). En los últimos años ha habido una intensa investigación en estrategias neuroprotectoras para el RN con EHI, destinadas específicamente a bloquear los mecanismos moleculares de daño cerebral y, con ello, reducir la morbilidad neurológica a largo plazo (Martinez Orgado J. 2014). Hasta la fecha, la hipotermia terapéutica ha sido la intervención neuroprotectora de mayor aplicabilidad clínica.

En recién nacidos con edad gestacional igual o superior a 35 semanas y EHI perinatal moderada o grave, la hipotermia moderada sostenida (iniciada en las primeras 6 horas de vida, mantenida durante 72 horas y seguida de un recalentamiento lento, a razón 0.5°C a la hora), en comparación con la normotermia, reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad mayor y parálisis cerebral a los 18-24 meses, aumentando la supervivencia con función neurológica normal a esta edad (Gunn AJ et al. 1998, Gluckman

PD et al. 2005, Shankaran S et al. 2005, Azzopardi DV et al. 2009, Simbruner G et al. 2010, Zhou WH et al. 2010, Jacobs SE et al. 2013).

La reducción de la mortalidad asociada a la hipotermia terapéutica se mantiene en el seguimiento de los pacientes a más largo plazo (6-7 años de edad), sin que se observe un incremento en el riesgo de déficit en el neurodesarrollo entre los niños supervivientes tratados con hipotermia en comparación con los manejados en normotermia (Guillet R et al. 2012, Shankaran S et al. 2012). Sin embargo, el resultado combinado de muerte y cociente intelectual bajo ($IQ < 70$), así como las tasas de alteración de la función motora o parálisis cerebral no se han visto claramente reducidos con el tratamiento (Jacobs SE et al. 2013, Shankaran S. 2014).

No se conocen aún plenamente los mecanismos que subyacen al efecto terapéutico de la hipotermia. El mecanismo principal parece ser la disminución del metabolismo cerebral (5% de reducción por cada grado centígrado de descenso en la temperatura cerebral), pero también suprime otras vías de lesión que se activan en la fase latente (Drury PP et al. 2014). Así, la hipotermia disminuye la formación de radicales libres de oxígeno, manteniendo el potencial de membrana mitocondrial en cultivo de miocitos (Huang CH et al. 2009) y reduce la muerte celular programada como demuestra la inhibición de la actividad de la caspasa-3 (Tatsumi T et al. 2000, Roelfsema V et al. 2004, Graham EM et al. 2004, Drury PP et al. 2014). Además reduce el daño neuronal mediado por la activación de los receptores

del glutamato y N-metil-D aspartato (Drury PP et al. 2014).

2.2 El sistema cardiovascular durante la hipotermia terapéutica.

Dado que la mayoría de los procesos corporales están optimizados para una temperatura de 37°C y un pH de 7.40, la disminución de la temperatura corporal podría alterar la fisiología de casi cualquier órgano y sistema.

En el sistema cardiovascular, los efectos de la hipotermia en el paciente con EHI no están aún bien caracterizados. La inmadurez miocárdica, propia del recién nacido en las primeras horas de vida, hace que la extrapolación de datos procedentes de pacientes adultos no refleje fielmente la respuesta del corazón neonatal a la hipotermia, especialmente en el contexto de una disfunción tras HI. Por otro lado los estudios en población neonatal son escasos y con resultados muchas veces contradictorios (Thoresen M et al. 2000, Gebauer CM et al. 2006, Sehgal A et al. 2012).

2.2.1 Frecuencia cardíaca.

Debido a que la demanda metabólica disminuye durante la hipotermia terapéutica, la frecuencia cardíaca se reduce alrededor de 10 latidos por minuto por cada grado de descenso en la temperatura corporal central (Gluckman PD et al 2005, Thoresen M. 2008). El mecanismo responsable es un enlentecimiento en la repolarización a nivel del nodo sino-auricular y un aumento tanto del tiempo de conducción miocárdica como del periodo

refractario absoluto (Kobayashi M et al. 1985); además, la hipotermia deprime la contribución del sistema nervioso simpático a la frecuencia cardíaca (Covino BG et al 1962).

2.2.2 ECG.

En el adulto, este efecto de la hipotermia sobre la conducción miocárdica se manifiesta con cambios en el electrocardiograma que incluyen prolongación de los intervalos PR, QRS y ST, así como la clásica deflexión positiva entre el segmento QRS y ST conocida como onda J, hallazgo, este último, que no se ha descrito en recién nacidos (Wood T et al. 2015). Lo que sí se ha observado en neonatos sometidos a hipotermia terapéutica es un alargamiento del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) que, sin embargo, no parece asociado a un incremento en el riesgo de arritmias (Horan M et al. 2007, Cavallaro G et al. 2013, Jacobs SE et al. 2013).

2.2.3 Gasto cardíaco.

El gasto cardíaco también disminuye proporcionalmente a la reducción de la temperatura. En adultos se observa una disminución del gasto cardíaco de aproximadamente un 7% por cada grado de reducción de la temperatura corporal (Zanelli S et al. 2011) y un efecto similar se objetiva en recién nacidos, en los que el gasto cardíaco de aquellos sometidos a hipotermia

terapéutica es un 60-70% del que presentan en normotermia (Gebauer CM et al. 2006, Czernik C et al. 2013, Hochwald O et al. 2014).

Parece globalmente que la disminución del gasto cardiaco en neonatos sometidos a hipotermia terapéutica podría atribuirse principalmente al descenso fisiológico que ocurre en la frecuencia cardiaca al disminuir la demanda metabólica (Espinoza A et al. 2013, Hochwald O et al. 2014). Sin embargo, hay evidencia de que en el recién nacido asfíctico un mayor daño miocárdico, presumiblemente debido a un daño hipóxico-isquémico más grave, se asocia a una disminución mayor del gasto cardiaco independientemente de la temperatura (Shegal A et al. 2012). Estos hallazgos cuestionan por un lado que la reducción del gasto cardiaco que se observa en el recién nacido durante la hipotermia terapéutica sea fisiológica, en relación a la disminución de la demanda metabólica, y por otro lado plantean qué otros mecanismos, más allá de la disminución de la frecuencia cardiaca, pueden estar implicados en este fenómeno.

El gasto cardiaco se define como el producto de la frecuencia cardiaca por el volumen latido, y éste último depende a su vez de la precarga, la contractilidad miocárdica y la postcarga. Algunos estudios sugieren que el volumen latido durante la hipotermia moderada puede aumentar, disminuir o permanecer invariable y que esto probablemente sea debido a una combinación entre el grado de hipotermia empleado y el uso o no de inotrópicos (Wood T et al. 2015).

2.2.4 Contractilidad.

Experimentalmente, la hipotermia moderada (reducción de la temperatura central 3-5°C) aumenta la contractilidad cardíaca debido a un incremento de la sensibilidad miofibrilar al calcio intracelular, hecho que sólo ocurre si se permite un descenso fisiológico de la FC (Lewis ME et al. 2002). Así se ha descrito en un modelo experimental, que la reducción de la temperatura corporal en 5°C se asocia a una reducción espontánea de la frecuencia cardíaca con mantenimiento del volumen latido, a menos que la frecuencia cardíaca se incrementase artificialmente con un marcapasos, en cuyo caso el volumen latido cae, evidenciando probablemente un compromiso diastólico no aparente en frecuencias bajas (Espinoza A et al. 2013).

2.2.5 Presión arterial.

Con respecto a la presión arterial, los hallazgos también son variables. Estudios pequeños que examinan el efecto que tiene la hipotermia terapéutica sobre la presión arterial en el recién nacido describen que permanece invariable en algunos casos o que aumenta hasta 10 mmHg en otros (Thoresen M et al. 2000, Cavallaro G et al. 2013). Estudios posteriores confirman que los recién nacidos con EHI sometidos a hipotermia no tienen un riesgo global aumentado de hipotensión que requiera soporte inotrópico (Jacobs SE et al. 2013). La presión arterial se define tradicionalmente como el

producto del gasto cardiaco por la resistencia periférica total, de tal forma que la disminución del gasto cardiaco que se observa durante la hipotermia terapéutica debe ser compensada por un incremento en las resistencias que ocurre principalmente mediante vasoconstricción periférica.

2.2.6 Estimulación adrenérgica.

La hipotermia también produce una respuesta alterada a la estimulación adrenérgica. Se ha descrito que aumenta la sensibilidad alfa-adrenérgica, con la consiguiente vasoconstricción; sin embargo los efectos sobre la respuesta beta-adrenérgica son más controvertidos, habiéndose descrito tanto que aumenta, permanece constante o que disminuye durante la hipotermia, dependiendo del modelo experimental y la temperatura investigada (Zhou J y Poloyac SM. 2011). Es probable que la hipotermia altere la señalización del AMPc y el calcio iónico de manera que inicialmente se observe un aumento de la estimulación beta-adrenérgica, por aumento de la sensibilidad al calcio, pero posteriormente una sobrecarga de calcio intracelular resulta en una disminución de la contractilidad cardiaca con una respuesta disminuida a los inotrópicos si la frecuencia cardiaca además aumenta (Schiffmann H et al. 2001).

3. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA DEL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA DURANTE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA.

La disfunción cardiovascular en el RN con EHI no sólo está ligada a la supervivencia sino también a la morbilidad (Kanik E et al. 2009, Armstrong K et al. 2012, Sweetman D et al. 2012).

El papel principal del sistema cardiovascular es asegurar un adecuado aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos para satisfacer las demandas metabólicas celulares. Esto se consigue mediante el mantenimiento de una adecuada presión de perfusión y gasto cardiaco tanto en la circulación pulmonar como sistémica (Soleymani S et al. 2010). En la circulación sistémica, la interacción entre el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas determina la presión arterial mediante la siguiente relación:

Presión arterial = Gasto cardiaco x resistencias vasculares sistémicas.

Así, generalmente se asume que una presión arterial normal es indicativa de un gasto cardiaco normal y, por tanto, un flujo sanguíneo cerebral adecuado; sin embargo diversos estudios han demostrado que la relación entre la presión arterial y el gasto cardiaco no es lineal debido a la variación en las

resistencias vasculares periféricas, especialmente en el recién nacido crítico (Kluckow M et al. 1996, Kluckow M. 2005, Kluckow M. 2011, Kluckow M. 2014). Esto hace que el recién nacido asfíctico pueda presentar una presión arterial sistémica normal pero deterioro de la función miocárdica y por tanto bajo gasto sistémico y bajo flujo cerebral.

3.1 Monitorización del recién nacido crítico en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Para manejar adecuadamente el compromiso circulatorio que ocurre en estos pacientes es imprescindible, en primer lugar, identificarlo; sin embargo las herramientas que habitualmente se emplean en la práctica clínica con ese fin son de utilidad limitada. Clásicamente se han empleado criterios clínicos fácilmente asequibles como relleno capilar, frecuencia cardíaca, diuresis o presión arterial. En los últimos años se han añadido nuevas herramientas a la monitorización del paciente crítico en las unidades de cuidados intensivos neonatales como la valoración de la saturación regional de oxígeno mediante espectroscopía cercana al infrarrojo y la ecocardiografía funcional.

3.1.1 Relleno capilar.

El tiempo de relleno capilar puede variar en función de la localización anatómica, el tiempo o la presión que se ejerza en su evaluación, y por tanto, es un indicador poco fiable del compromiso cardiovascular en adultos, niños

y recién nacidos (Leonard PA et al. 2004, LeFlore JL et al. 2005, Lewin J et al. 2008).

3.1.2 Frecuencia cardíaca.

La frecuencia cardíaca se monitoriza de forma rutinaria y continua en los pacientes ingresados en cuidados intensivos. Es un parámetro que se ve afectado por muchos factores, la temperatura entre ellos, de forma que tiene baja especificidad para predecir disfunción cardiovascular y su papel en el diagnóstico del compromiso circulatorio es limitado (Soleymani S et al. 2010, Wyllie J. 2015).

3.1.3 Diuresis.

La disminución del gasto urinario tampoco es predictiva, especialmente en las primeras 24 horas de vida (Wyllie J. 2015) y de forma similar, los niveles de lactato, probablemente reflejan mala perfusión y metabolismo anaerobio pero ocurrido algunas horas antes (Deshpande SA et al. 1997, Soleymani S et al. 2010).

3.1.4 Presión arterial.

La presión arterial sistémica es relativamente fácil de medir y es ampliamente utilizada como un indicador de la función cardíaca. Uno de los problemas fundamentales de la valoración de la presión arterial en el recién

nacido es que no se han definido con claridad cuáles son los valores normales en esta población (Nuntnarumit P et al. 1999, Cordero L et al. 2002). La asociación de una presión arterial media < 30 mmHg con anomalías ecográficas cerebrales y mal pronóstico y la evidencia de que por debajo de esa cifra se pierde la autorregulación cerebral ha reforzado esto como punto de intervención (Miall-Allen VM et al. 1987, Laughon M et al. 2007).

Sin embargo, existe también evidencia de que el flujo sanguíneo cerebral depende más del gasto cardiaco que de la presión arterial, de forma que cifras de presión arterial media < 30 mmHg no asocian necesariamente un pronóstico adverso (Batton B et al. 2007). La presión arterial por tanto es un mal predictor del flujo sanguíneo sistémico (Osborne DA et al. 2004). No hay evidencia de que instaurar tratamiento cuando la presión arterial media se encuentra por debajo de 30 mmHg mejore el pronóstico (Dempsey EM et al. 2007). Es más, el simple incremento de la presión arterial podría disminuir la perfusión tisular en algunas circunstancias y causar efectos adversos (Roze JC et al. 1993).

3.2 Saturación regional de oxígeno.

La espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) permite una monitorización cuantitativa y reproducible de la hemodinamia y oxigenación cerebral de una manera continua, no invasiva y a pie de cama, mediante la medición de los cambios tisulares en la concentración de hemoglobina oxigenada y

desoxigenada (Wyatt JS. 1993, Meek JH et al. 1999, Soul et al. 1999, Toet MC et al. 2006, Wolfberg AJ et al. 2006, Ancora G et al. 2009, Grant PE et al. 2009, Toet MC et al. 2009, Marin T et al. 2011, Pellicer A et al. 2011, Gucuyener K et al. 2012, Ancora G et al. 2013, Wintermark P et al. 2014). Estos cambios son, por un lado, proporcionales al volumen sanguíneo cerebral, indicando la perfusión regional y por otro, estiman el índice de oxigenación tisular (TIO), que refleja la saturación regional de oxígeno en venas, capilares y arterias. Todo ello en conjunto representa el metabolismo cerebral (Ancora G et al. 2009, Gucuyener K et al. 2012, Ancora G et al. 2013, Shellhaas RA et al. 2013, Wintermark P et al. 2014).

La tecnología NIRS está siendo ampliamente utilizada en recién nacidos prematuros en los que permite, por ejemplo, identificar aquellos pacientes con alteración en la autorregulación cerebral y por tanto más riesgo de daño cerebral grave (Tsuji M et al. 2000, Greisen G et al. 2011).

Aplicada a la EHI se ha observado que ciertos patrones de cambio en la saturación regional de oxígeno se relacionan con la gravedad del daño cerebral (Toet MC et al. 2006) y que un incremento de la saturación cerebral medida con tecnología NIRS se asocia a peor pronóstico (Tichauer MK et al. 2009). Sin embargo, aunque su uso en la práctica clínica parece prometedor se precisan más estudios para determinar su relevancia y utilidad en el paciente con EHI durante tratamiento con hipotermia (Shellhaas R et al. 2013).

4. ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL.

El concepto de ecocardiografía funcional (EcoFn) hace referencia a la utilización de la ecocardiografía a pie de cama para evaluar longitudinalmente la función miocárdica, el flujo sanguíneo pulmonar y sistémico, los cortocircuitos intra o extracardiacos, el flujo sanguíneo a los órganos y la perfusión tisular (Kluckow M et al. 2007). El objetivo principal de esta técnica es proporcionar información no invasiva acerca de la fisiopatología subyacente a la inestabilidad hemodinámica y de la respuesta al tratamiento en cada paciente a lo largo del tiempo. En este sentido, ya se ha demostrado su utilidad a la hora de guiar las intervenciones terapéuticas y monitorizar la respuesta al tratamiento (Roze JC et al. 1993, Osborn D et al. 2002, Corredera A et al. 2013, El-Khuffash A et al. 2013, Harabor A et al. 2015); sin embargo todavía no se conoce si su empleo modifica el pronóstico neonatal.

En relación a la técnica cabe destacar que aunque las medidas ecográficas tienen un error intrínseco que oscila entre el 10% para la variabilidad intra-observador y el 15-20% para la variabilidad inter-observador, éste es similar al error de otras medidas no invasivas (Hudson I et al. 1990). Los equipos de ultrasonidos utilizados para la realización de la EcoFn deben estar adaptados al paciente neonatal, incluir los modos 2D, M y Doppler (color, pulsado y continuo), y contar con sondas de alta frecuencia, idealmente 8-12 MHz

(Kluckow M et al. 2007, Mertens L et al. 2011). La interpretación de los datos hemodinámicos es totalmente dependiente de la calidad de las imágenes por lo que la competencia del operador resulta crucial. Este hecho, junto con la preocupación por la posibilidad de infradiagnosticar cardiopatías congénitas han hecho surgir diferentes guías de práctica clínica y documentos en los que se recomienda un esquema de formación reglada y acreditada en EcoFn para el neonatólogo (Kluckow M et al. 2007, El-Khuffash AF y McNamara P. 2011, Mertens L et al. 2011, Singh Y et al. 2015).

De acuerdo a estas guías la ecocardiografía funcional está indicada en la evaluación hemodinámica del recién nacido asfíctico (Mertens L et al. 2011).

4.1 Componentes de la EcoFn .

Los componentes de la EcoFn más comúnmente utilizados y con mayor validación en el RN son los siguientes (Evans N et al. 1998, Kluckow M y Evans N. 2000, Kluckow M et al. 2007, Osborn DA et al. 2007, El-Khuffash AF et al. 2011, Kluckow M. 2011, Mertens L et al. 2011):

4.1.1 Valoración del ductus arterioso (DAP).

Los signos clínicos del DAP son tardíos y existe poca correlación entre ellos y su presencia en los primeros días de vida. Desde un punto de vista ecográfico, es relativamente sencillo determinar su presencia y dirección, aunque son

más controvertidos los criterios para determinar la significación hemodinámica del mismo (El-Kuffash AF et al. 2011).

4.1.2 Valoración del cortocircuito auricular:

En el RN a término, el cortocircuito izquierda-derecha auricular suele ser pequeño y transitorio, pero en prematuros puede ser de gran tamaño y persistir en el tiempo. La presencia de un cortocircuito derecha-izquierda en ausencia de cardiopatía congénita estructural refleja un aumento de las presiones de llenado del ventrículo derecho en relación con hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular (Mertens L et al. 2011).

4.1.3 Función miocárdica:

A. Función sistólica del ventrículo izquierdo (VI).

Fracción de eyección y fracción de acortamiento: se basan en la medición de los diámetros telediastólicos y telesistólicos del VI, preferiblemente en modo M o también en 2D.

B. Estimación de la función del ventrículo derecho (VD).

Debe formar parte de la EcoFn, sobre todo en pacientes con hipertensión pulmonar. Se debe valorar, además del tamaño del VD, la función del mismo mediante la excursión sistólica del plano anular de la tricúspide (TAPSE) (Mertens L et al. 2011).

C. Valoración de la función miocárdica global.

La valoración de la función diastólica y sistólica ventricular se puede hacer de forma sencilla mediante la utilización del índice de función miocárdica (MPI) o índice Tei (apellido del autor que lo describió), que tiene en cuenta los tiempos de contracción y relajación isovolumétricos corregidos para el tiempo de eyección. Se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula: $(TCIV + TRIV)/TE$; donde la suma del tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) y de relajación isovolumétrica (TRIV) se obtiene restando del tiempo de flujo transtricuspidé o transmitral el tiempo de eyección (TE) del VD o del VI, respectivamente. (Figura 1).

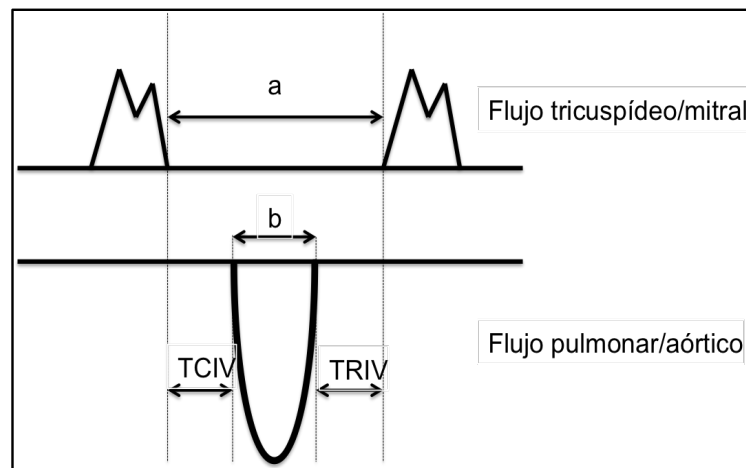


Figura 1. Esquema del cálculo del índice Tei de ambos ventrículos. TE: tiempo de eyección del ventrículo derecho o izquierdo = b; TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. Índice Tei = $(TCIV + TRIV)/TE$; $TCIV + TRIV = a - b$; Índice Tei = $(a-b)/b$

Los valores normales en RN sanos están en torno a 0,25-0,38, elevándose si existe disfunción ventricular (El-Kuffash AF et al. 2011). Es una medición influida por la precarga y la poscarga, por lo que debe interpretarse con cautela en pacientes inestables o con frecuencias cardiacas muy elevadas (Mertens L et al. 2011).

4.1.4 Gasto cardiaco.

La cuantificación no invasiva del gasto cardiaco por ecocardiografía puede ser de gran utilidad en pacientes hemodinámicamente inestables. El flujo sanguíneo a través de un vaso depende de la velocidad media del flujo y del área transversal de ese vaso. Para la medición del índice cardíaco de VI o VD, se requiere la medición de la velocidad media del flujo aórtico o pulmonar y el diámetro del vaso. Los valores normales son de 170 a 320 ml/kg/min, aunque en presencia de cortocircuitos no refleja fielmente el flujo sistémico (El-Kuffash AF et al. 2011).

4.1.5 Medición del flujo en vena cava superior (VCS).

En los últimos años, se está imponiendo como marcador del flujo sistémico. Refleja el retorno venoso de la parte superior del cuerpo (4/5 del flujo es de la cabeza y el cuello) y no está influido por cortocircuitos intracardiacos (El-Kuffash AF et al. 2011). Los valores normales son 40-120 ml/kg/min y mediciones < 40 ml/kg/min se han descrito como un factor de riesgo

independiente de peor resultado en el desarrollo neurológico en grandes prematuros. (Kluckow M y Evans N et al. 2000).

4.1.6 Presión en arteria pulmonar.

En RN con sospecha clínica de hipertensión pulmonar persistente neonatal, una vez descartada la presencia de malformación congénita cardíaca, debe realizarse una EcoFn para determinar la presión pulmonar. Igualmente, los RN prematuros con displasia broncopulmonar e incremento progresivo de las necesidades de oxígeno pueden tener un aumento subclínico de la resistencia vasculares pulmonares (RVSp). La técnica más empleada se basa en la medición de la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea empleando la ecuación de Bernoulli modificada. En ausencia de obstrucción en el tracto de salida del VD, la presión sistólica del VD se corresponde con RVSp. Por tanto, $RVSp = 4 \times \text{velocidad}^2$. Se suele añadir 5 mmHg correspondientes a la presión en la aurícula derecha (El-Khuffash AF et al. 2011). Así mismo, la dirección del ductus y el gradiente de presión derivado del Doppler en casos de ductus no restrictivos puede emplearse para establecer las presiones pulmonares aplicando igualmente la ecuación de Bernoulli modificada.

Las ventanas ecográficas, modos y mediciones de la EcoFn según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, Asociación

INTRODUCCIÓN

Europea de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Cardiólogos Pediátricos se resumen en la Tabla I (Mertens L et al 2011).

Componente	Modo	Ventana	Cálculos
Valoración ductus arterioso			
Diámetro (zona más estrecha del ductus)	2D o Doppler color	Ductal/supraesternal	
Dirección del cortocircuito	Doppler color/pulsado/continuo	Ductal/supraesternal	
Velocidad sistólica y diastólica del flujo a través del ductus	Doppler continuo/pulsado	Ductal/supraesternal	
Función sistólica VI			
FA/FE: diámetro final diástole y sistole VI	Modo M	Paraesternal eje largo	FE (%) = $(\text{DTDVI}^2 - \text{DTSVI}^2) / (\text{DTDVI}^2) \times 100$ FA (%) = $(\text{DTDVHTSVI}) / (\text{DTDVI}) \times 100$
Valoración función miocárdica global			
Índice Tei VI	Doppler pulsado	Apical 4 cámaras	
Tiempo entre final e inicio flujo transmitral (a)			Índice Tei VI = (a-b)/b
Tiempo de eyección VI (b)		Apical 5 cámaras	
Índice Tei VD	Doppler pulsado	Apical 4 cámaras	
Tiempo entre final e inicio flujo transricuspidéo (a)			Índice Tei VD = (a-b)/b
Tiempo de eyección VD (b)		Paraesternal eje largo	
Valoración hipertensión pulmonar			
Velocidad pico de regurgitación tricúspidea	Doppler color	Apical 4 cámaras	$\text{RVSp} = 4 \times \text{velocidad}^2 + 5$ (presión en AD)
Morfología tabique interventricular	2D	Paraesternal eje corto	
Valoración cortocircuito auricular			
Dirección	Doppler color/pulsado	Subxifoideo	
Índice cardíaco VI			
Diámetro tracto salida VI	2D/modo M	Paraesternal eje largo	$\text{GCVI (ml/min)} = \text{VTI (cm)} \times \pi \times (D/2)^2 (\text{cm}^2) \times \text{FC}$
Integral del área bajo la curva velocidad-tiempo en tracto de salida del VI	Doppler pulsado	Apical 5 cámaras	
Índice cardíaco VD			
Diámetro tracto salida VD	2D	Paraesternal eje largo	$\text{GCVD (ml/min)} = \text{VTI (cm)} \times \pi \times (D/2)^2 (\text{cm}^2) \times \text{FC}$
Integral del área bajo la curva velocidad-tiempo en tracto de salida del VD	Doppler pulsado	Paraesternal eje largo	
Flujo VCS			
Diámetro de VCS (media en sistole y diástole)	Modo M	Paraesternal alto	$\text{Flujo VCS} = \text{VTI} \times (\pi \times (D \text{ VCS}^2 / 4) \times \text{FC}) / \text{peso}$
Integral del área bajo la curva velocidad-tiempo de VCS (media 5 ciclos)	Doppler pulsado	Plano subxifoideo	
Valoración función VD			
Excursión sistólica del plano anular de la tricúspide (TAPSE)	Modo M	Apical 4 cámaras	

Tabla I. Componentes de la ecocardiografía funcional. Adaptado de Mertens L et al 2011. AD: aurícula derecha; D: diámetro del vaso; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del

ventrículo izquierdo; FA: fracción de acortamiento; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; GCVD: gasto cardíaco del ventrículo derecho; GCVI: gasto cardíaco de ventrículo izquierdo; RVSp: resistencia vasculares pulmonares; VCS: vena cava superior; VI: ventrículo izquierdo; VTI: integral de la curva velocidad-tiempo; 2D: 2 dimensiones.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La hipotermia terapéutica es, en la actualidad, una práctica estándar como terapia neuroprotectora en los pacientes con EHI que ha demostrado disminuir la mortalidad y la discapacidad moderada o grave a los 2 años de vida. A pesar de ello, la incidencia de parálisis cerebral o las alteraciones de la función motora a los 6-7 años en los supervivientes no se han visto claramente modificadas por el tratamiento, con el consiguiente impacto socioeconómico que ello conlleva.

No existe una descripción detallada de la situación hemodinámica del recién nacido asfíctico durante la hipotermia corporal total y generalmente se asume que una presión arterial normal es indicativa de un gasto cardiaco normal y, por tanto, de un flujo sanguíneo cerebral adecuado; sin embargo diversos estudios han demostrado que la relación entre la presión arterial y el gasto cardiaco no es lineal debido a la variación en las resistencias vasculares periféricas, de ahí la importancia de evaluar específicamente el gasto cardiaco en estos pacientes.

La evidencia disponible sugiere que la situación de bajo gasto cardiaco en el recién nacido con EHI empeora el pronóstico neurológico, por lo que cabe especular que la identificación precoz de esta situación y un adecuado tratamiento podrían tener una repercusión positiva sobre la evolución neurológica a largo plazo de estos pacientes.

Los parámetros que habitualmente se utilizan para esta valoración (tiempo de relleno capilar, acidosis, frecuencia cardiaca y presión arterial) son

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

limitados en cuanto a la precisión con que permiten estimar el compromiso hemodinámico existente.

En los últimos años se han añadido nuevas herramientas a la monitorización del paciente crítico en las unidades de cuidados intensivos neonatales como la saturación regional de oxígeno y la ecocardiografía funcional. Aunque su uso en la práctica clínica parece prometedor se precisan más estudios para determinar su relevancia y utilidad en el paciente asfíctico durante tratamiento con hipotermia.

III. HIPÓTESIS

La hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica produce una repercusión hemodinámica que va más allá de la disminución de la frecuencia cardíaca. Estas alteraciones y el compromiso cardiovascular de estos pacientes se pueden diagnosticar mediante ecocardiografía funcional pero no son sistemáticamente detectables con los métodos de monitorización habitualmente empleados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

IV. OBJETIVOS

1. Describir la afectación hemodinámica del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) sometido a hipotermia corporal total terapéutica.

Para ello se realizará una valoración hemodinámica sistematizada comparativa entre recién nacidos con encefalopatía hipóxica-isquémica moderada-grave sometidos a hipotermia corporal total y controles sanos.

2. Distinguir la repercusión hemodinámica de la hipotermia terapéutica en el paciente con EHI del daño cardiovascular atribuible a la hipoxia-isquemia en el contexto de la afectación extracerebral.

Para ello se analizarán los hallazgos de la valoración hemodinámica sistematizada de los recién nacidos con EHI sometidos a hipotermia corporal total y los datos obtenidos en un modelo experimental de hipoxia-isquemia cerebral en cerdo recién nacido tratado con o sin hipotermia corporal total.

3. Determinar la utilidad de la ecocardiografía funcional (EcoFn) frente a la monitorización hemodinámica convencional para identificar el compromiso cardiovascular del recién nacido con EHI durante el tratamiento con hipotermia corporal total.

Se comparará para ello la EcoFn con el resto de parámetros y herramientas de monitorización hemodinámica.

V. MÉTODOS

1. MODELO CLÍNICO.

1.1 Población y ámbito de estudio.

Se estudiaron los recién nacidos con diagnóstico de EHI y tratamiento con hipotermia corporal total (grupo HIHT) ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre enero de 2012 y septiembre de 2015. Se revisaron de forma retrospectiva los datos recogidos en las historias clínicas así como en una base de datos del Servicio que recoge específicamente los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos de los pacientes.

1.2 Criterios de inclusión.

La indicación de hipotermia terapéutica se estableció en base al protocolo de la Unidad (Azzopardi D et al. 2008):

1.2.1 Recién nacido ≥ 36.0 semanas y ≥ 1.8 Kg con menos de 6 horas de vida y criterios de asfixia perinatal, definida por al menos uno de los siguientes parámetros (criterio A):

- acidosis definida como pH de cordón o pH arterial, venoso o capilar $< 7,00$ y/o déficit de bases mayor o igual a 16 mmol/L en cordón umbilical, o en cualquier muestra de sangre en los primeros 60 minutos de vida (arterial o venoso).

- pH 7,01-7,19 y/o déficit de bases 16-12, más alguno de estos factores: Apgar <5 a los 10 minutos de vida; necesidad persistente de reanimación, incluyendo intubación endotraqueal, o ventilación con mascarilla, a los 10 minutos de vida;

1.2.2 Encefalopatía de moderada a severa consistente en alteración del nivel de vigilia (letargia, estupor o coma) y al menos uno de los siguientes (criterio B): hipotonía; reflejos anormales; convulsión clínica.

1.3 Criterios de exclusión.

Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas o cromosomatías graves; síndromes con mal pronóstico a largo plazo; patología subsidiaria de tratamiento quirúrgico inmediato y recién nacidos de más de 6 horas de vida.

1.4 Protocolo.

La hipotermia terapéutica se realizó con el sistema Tecotherm (Inspiration Healthcare, Leicester, UK). Se mantuvo una temperatura rectal de 33.5°C durante 72 horas con posterior recalentamiento a un ritmo de 0.5 °C por hora.

Tres neonatólogos de la Unidad con amplia experiencia en la técnica realizaron ecocardiografía funcional a todos los pacientes en las primeras 24 horas de hipotermia terapéutica, y tras el recalentamiento, cuando fue posible.

Se utilizó un ecógrafo Mindray M7 (Mindray Ltd, Hamburgo, Alemania) con transductor neonatal de 12 MHz.

Las ecocardiografías se realizaron mediante un procedimiento estandarizado previamente descrito (Mertens et al. 2011), usando para el análisis el valor medio de 5 medidas consecutivas de cada parámetro.

Los estudios comprendían las siguientes valoraciones:

a. Ductus arterioso (DAP).

Utilizando la ventana ductal se midió el diámetro del ductus en su parte más estrecha, en modo 2D. En el mismo plano mediante Doppler color y Doppler pulsado/continuo se determinó la dirección del cortocircuito así como la velocidad sistólica y diastólica del flujo a través del mismo (Figura 2).

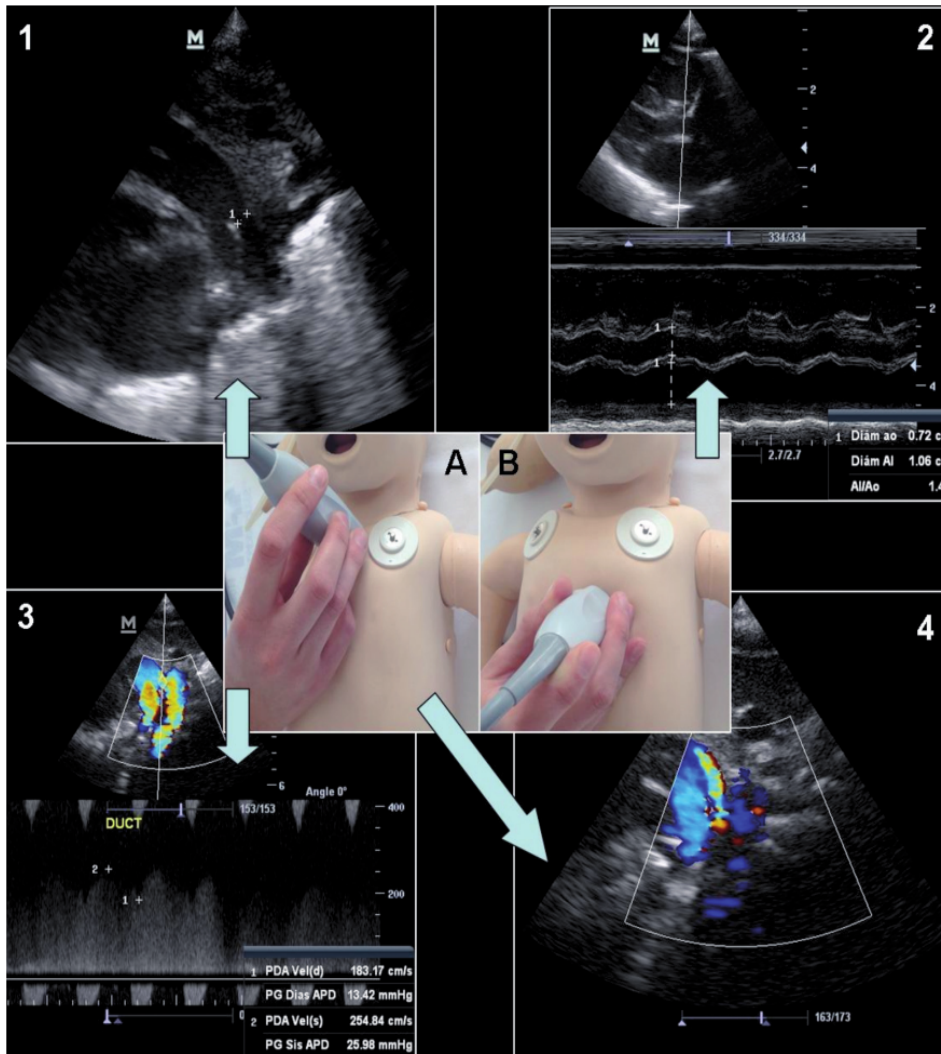


Figura 2. Valoración del ductus arterioso. Tomado de Arruza L y Corredera A. 2014, con permiso de los autores. 1. Medición del diámetro del ductus en modo 2D. 2. Medición de la relación AI/Ao en modo M. 3. Valoración del flujo del ductus mediante Doppler color. A. Proyección supraesternal. B. Proyección paraesternal eje largo. AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; 2D: 2 dimensiones.

b. Foramen oval.

A través de la ventana subxifoidea mediante Doppler color se evaluó la presencia o no de un foramen oval permeable (FOP), y en su caso, empleando Doppler color/Doppler pulsado, el tamaño y la dirección del cortocircuito

c. Función sistólica del ventrículo izquierdo (VI).

Su valoración se realizó mediante la determinación de la fracción de acortamiento (FA) y fracción de eyección (FE). Los diámetros telesistólico y telediastólico del VI (DTSVI y DTDVI) se midieron en el plano paraesternal eje largo utilizando el modo M a nivel del aparato subvalvular mitral .

d. Función del ventrículo derecho (VD).

Se empleó para ello la medida de la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), tomada en la ventana apical 4 cámaras utilizando el modo M, con el cursor colocado en la pared libre del anillo tricuspídeo (Koestenberger M et al. 2011) (Figura 3).



Figura 3. Medida de la excursión sistólica del plano anular de la tricúspide. Proyección apical cuatro cámaras

e. Función miocárdica global.

Se valoró mediante el índice Tei o índice de función miocárdica, de acuerdo a la siguiente metodología (Tei C et al. 1995, Tei C et al. 1996, Murase M et al. 2009):

Para el índice Tei del VI, utilizando Doppler pulsado, se midió el tiempo entre el final y el inicio del flujo transmitral en el plano apical 4 cámaras y el tiempo de eyección del VI en el plano apical 5 cámaras.

Para el índice Tei del VD, utilizando también Doppler pulsado, se midió el tiempo entre el final y el inicio del flujo transtricuspídeo en el plano apical 4 cámaras y el tiempo de eyección del VD en el plano paraesternal eje largo. (Figura 4).

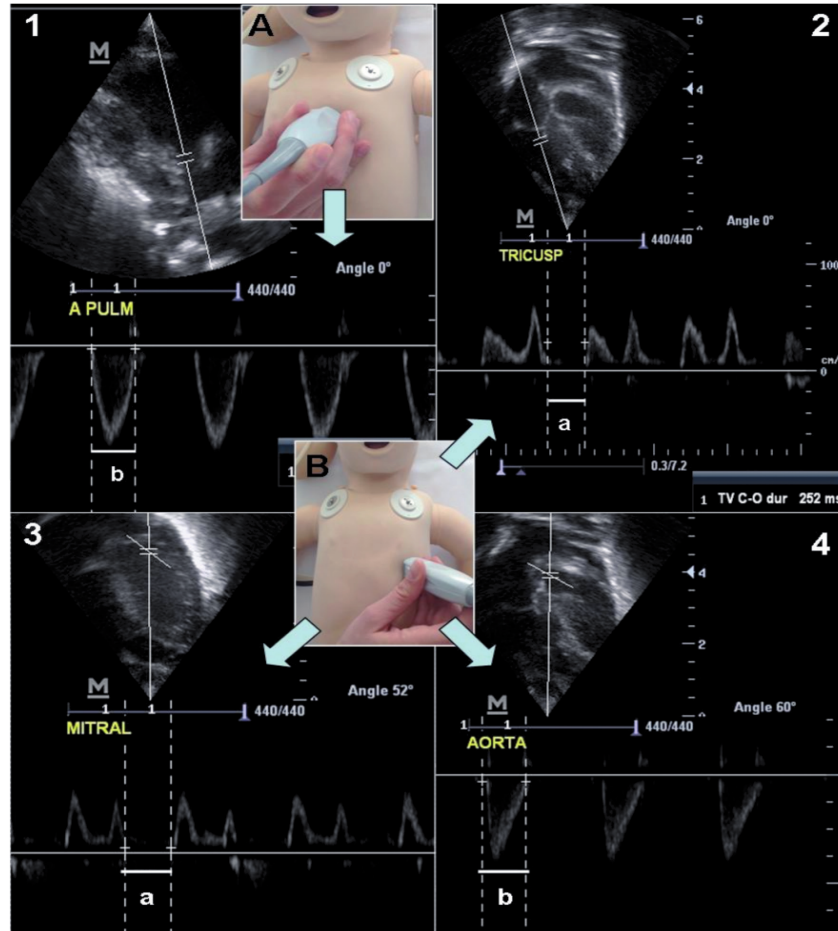


Figura 4. Valoración del índice de función miocárdica (MPI) o índice Tei de ambos ventrículos. Tomado de Arruza L y Corredera A. 2014, con permiso de los autores. 1. Medición mediante Doppler pulsado del TEVD representado en la imagen como la distancia b. 2. Medición mediante Doppler pulsado del tiempo de flujo transtricuspídeo representado en la imagen como la distancia a. 3. Medición mediante Doppler pulsado del tiempo de flujo transmitral representado en la imagen como la distancia a. 4. Medición mediante Doppler pulsado del TEVI representado en la imagen como la distancia b. A. Proyección paraesternal eje largo. B. Proyección apical. TEVD: tiempo de eyección del ventrículo derecho; TEVI: tiempo de eyección del ventrículo izquierdo.

f. Índice cardiaco del VI.

Se calculó en ml/kg/min según la fórmula (integral velocidad-tiempo x (π x [diámetro del tracto de salida²/4]) x frecuencia cardiaca)/peso corporal (Alverson DC et al. 1984).

El diámetro del tracto de salida del VI (TSVI) se midió en la ventana paraesternal eje largo en modo 2D a nivel valvular.

El cálculo de la integral del área bajo la curva velocidad-tiempo (VTI) se realizó en el plano apical 5 cámaras, utilizando Doppler pulsado, colocando el cursor a nivel de la válvula aórtica. (Figura 5).

g. Índice cardiaco del VD.

Calculado de acuerdo a la misma fórmula. El diámetro del tracto de salida del VD se midió en la ventana paraesternal eje largo en modo 2D a nivel valvular.

En el mismo plano, utilizando Doppler pulsado y colocando el cursor a nivel de la válvula pulmonar se calculó la integral del área bajo la curva velocidad-tiempo. (Figura 5).

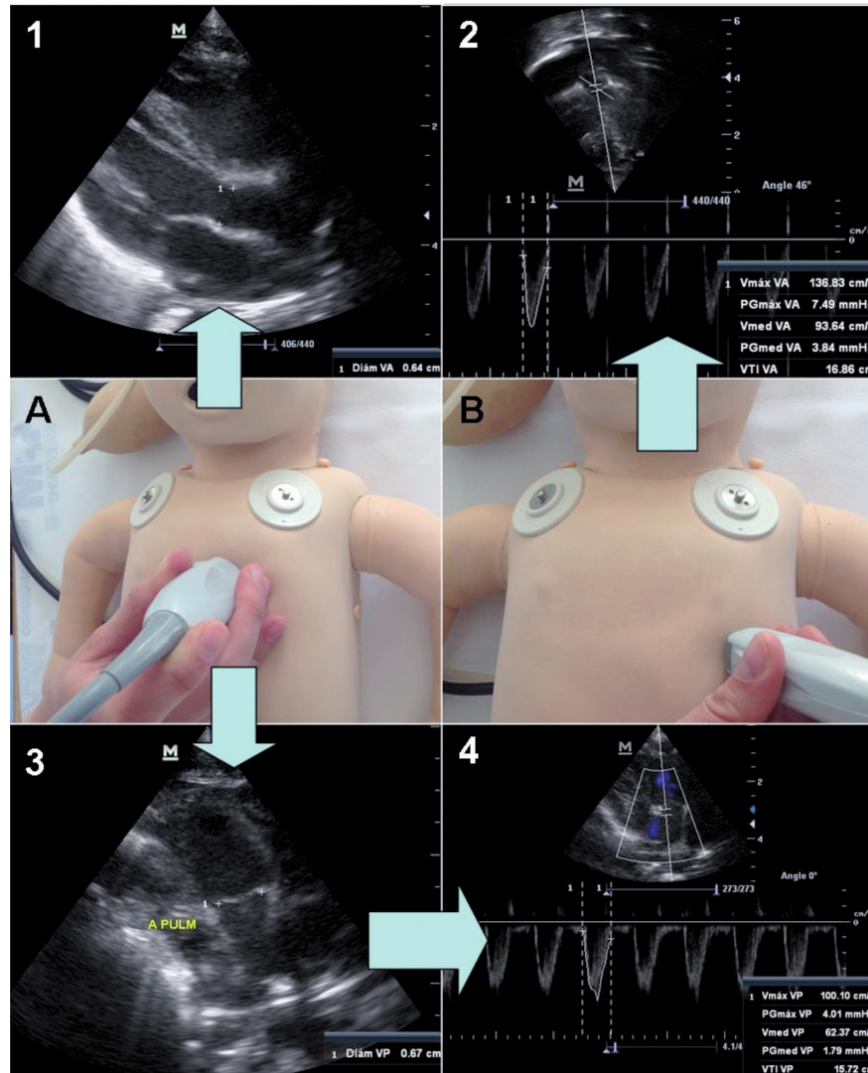


Figura 5. Valoración de los índices de los ventrículos izquierdo y derecho.

Tomado de Arruza L y Corredera A. 2014, con permiso de los autores. 1. Medición del diámetro de la aorta en modo 2D. 2. Medición del VTI de la aorta en modo Doppler pulsado. 3. Medición del diámetro de la pulmonar en modo 2D. 4. Medición del VTI de la pulmonar en modo Doppler pulsado. A. Proyección paraesternal eje largo. B. Proyección apical (5 cámaras). VTI: integral velocidad-tiempo.

h. Flujo sistémico en vena cava superior (VCS).

Calculado también en ml/kg/min de acuerdo a la fórmula ya descrita (Kluckow M y Evans N. 2000, Kluckow M et al. 2014).

El diámetro de la VCS se midió en la ventana paraesternal alta, en modo M, utilizando para el análisis la media entre su tamaño en sístole y en diástole.

La integral del área bajo la curva velocidad-tiempo se calculó en la ventana subxifoidea utilizando Doppler pulsado. (Figura 6).

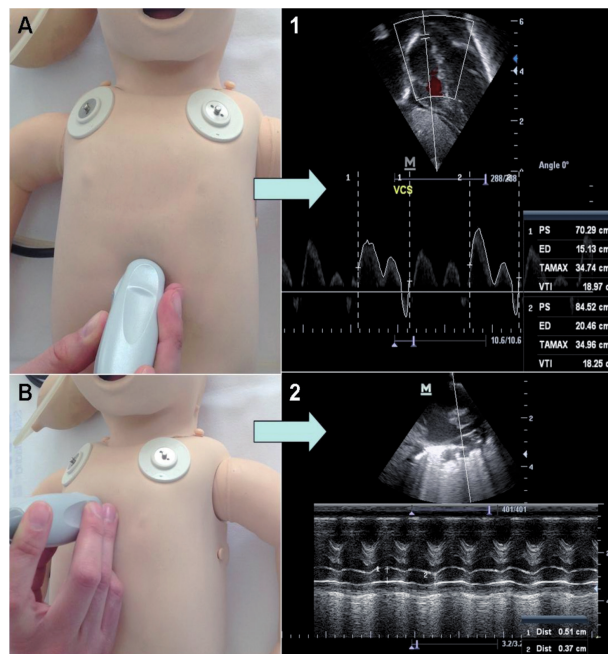


Figura 6. Medición del flujo en vena cava superior. Tomado de Arruza L y Corredera A. 2014, con permiso de los autores. A. Proyección subxifoidea. 1. Cálculo mediante Doppler pulsado de VTI en VCS. B. Proyección paraesternal para visualización de VCS. 2. Cálculo del diámetro medio de VCS mediante modo M. VCS: vena cava superior, VTI: integral velocidad-tiempo.

i. Hipertensión pulmonar.

Para valorar la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) se midió la velocidad pico de regurgitación tricuspídea mediante Doppler pulsado en el plano apical 4 cámaras, aplicando la ecuación de Bernouilli modificada, donde la presión en arteria pulmonar (PAP), en ausencia de obstrucción al tracto de salida del VD, es $PAP = 4 \times \text{velocidad}^2$. Al resultado se añaden 5 mmHg correspondientes a la presión en aurícula derecha. Además se valoraron signos indirectos de hipertensión pulmonar como la morfología del tabique interventricular (en proyección paraesternal eje corto, modo 2D) y el cociente entre el tiempo a velocidad pico en la arteria pulmonar y el tiempo de eyección del VD, valorado en plano paraesternal eje largo, modo Doppler pulsado (Figura 7). En función de la rectificación del tabique se distinguen 3 morfologías: tabique tipo I, cuando el septo interventricular abomba hacia el VD (situación normal); tabique tipo II, cuando el septo está aplanado; y tabique tipo III, cuando el septo abomba hacia el VI (Figura 8).

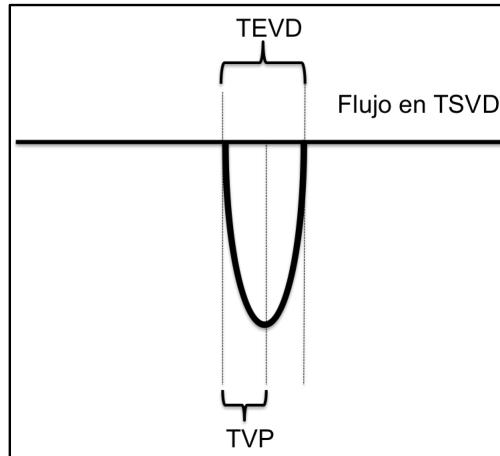


Figura 7. Esquema del cálculo del tiempo a velocidad pico/tiempo de eyección del ventrículo derecho. TEVD: tiempo de eyección del ventrículo derecho; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; TVP: tiempo a velocidad pico.

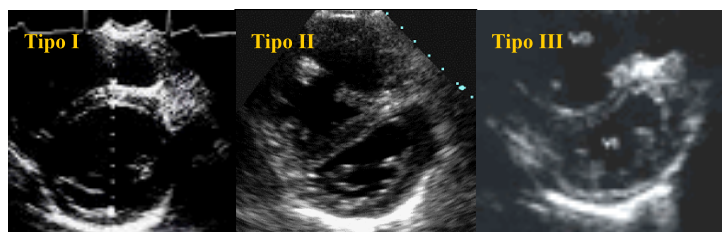


Figura 8. Morfología del tabique interventricular para la valoración de la hipertensión pulmonar.

Además, en el momento del estudio ecocardiográfico se registraron los valores de frecuencia cardíaca (electrocardiograma), presión arterial (medida de forma invasiva con catéter arterial conectado a un transductor de presión) y saturación regional de oxígeno medida mediante tecnología NIRS (Invos 5100C, Covidien, Mansfield, MA) con sensores neonatales colocados en posición frontal y lumbar (OxyAlert NIRSensor. Massachusetts. USA). Empleando el mismo equipo ecográfico se midieron las velocidades de flujo picosistólico y telediastólico cerebrales en la arteria cerebral media a través de la ventana temporal. Finalmente, se determinaron los valores de troponina cardíaca I (cTnI), CK-MB y NT-proBNP en sangre en el mismo período.

1.5 Controles.

Se utilizaron como controles (grupo CTL) recién nacidos sanos (recién nacidos no asfícticos, menores de 72 horas de vida, sin signos de disfunción cardiovascular), cuyos padres firmaron consentimiento informado. En ellos se monitorizó la frecuencia cardíaca y la presión arterial de manera no invasiva (método oscilométrico), se determinaron las velocidades de flujo picosistólico y telediastólico cerebrales en la arteria cerebral media a través de la ventana temporal. Se midió cTnI, CK-MB y NT-proBNP y fueron evaluados siguiendo el mismo protocolo ecocardiográfico.

2. MODELO EXPERIMENTAL.

El estudio se realizó de acuerdo a la normativa vigente europea y española para la investigación animal (EU 86/609 y RD 1201/2005).

2.1 Instrumentación.

Se emplearon cerdos recién nacidos de entre 1 y 3 días de vida, que fueron sedados con sevoflurano (5% para la inducción y 1% como mantenimiento), intubados orotraquealmente con un tubo Portex nº 2.5-3 y ventilados mecánicamente con respirador Julian™ (Dräger Medical, Lübeck, Alemania) utilizando los siguientes parámetros iniciales: FR 30 rpm, PIP 20, PEEP 6, FiO2 para SO2 94-96%.

En cada animal se disecó y canuló la arteria femoral derecha con un catéter Pulsioath de 4F de diámetro (Pulsion, Munich, Alemania) para monitorización hemodinámica y para la obtención de muestras de sangre arteriales. Se disecó y canuló la vena yugular interna derecha con un catéter de triple luz y 3F de diámetro (Vygon, Valencia, España) para la infusión de medicación, sueroterapia y para medición de gasto cardiaco por termodilución. Finalmente se colocó una sonda vesical Folsil de 6F con balón de 1.5 ml (Coloplast A/S, Humlebaek, Dinamarca) mediante vesicostomía conectada a un sistema de recolección. Se mantuvo la

temperatura corporal entre 37 y 38°C mediante el uso de sábanas de aire caliente (Bair Hugge, Agustine Medical Inc. Eden Prairie. MN. USA).

Una vez concluida la instrumentación, se suspendió la administración de sevoflurano instaurándose una sedoanalgesia intravenosa con propofol a dosis inicial de 14 mg/kg/h y relajación muscular con rocuronio 0.6 mg/kg/h. Así mismo, tras la instrumentación, se administró un bolo lento de suero salino fisiológico a 10 mL/kg, como expansor de volumen, y se inició ventilación mecánica con un respirador Babylog 8000 (Dräger, Lübeck, Alemania), en modalidad A/C, con los siguientes parámetros iniciales: FR 30 rpm, Ti 0.3, PEEP 5, PIP necesaria para Vt 6-7 mL/kg y FiO2 necesaria para SatO2 92-96%. Los parámetros se modificaron durante el experimento para mantener ese rango de saturación, un EtCO2 35-45, un pH 7.3-7.45, una pO2 40-90 mmHg y una pCO2 35-45 mmHg.

2.2 Monitorización.

Se midió de forma continua el gasto cardiaco, el volumen latido, la presión arterial media, la frecuencia cardiaca, las resistencias vasculares periféricas y la temperatura mediante monitor de gasto cardiaco (PiCCO. Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania) así como la saturación arterial de oxígeno mediante un monitor con pulsioxímetro integrado (Ohmeda 5250 RGM. Louisville. CO. USA) .

Se monitorizó la actividad cerebral mediante electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) mediante un monitor de función cerebral de dos canales (BRM2, BrainZ Instruments. Auckland, Nueva Zelanda).

Se determinó la saturación regional de oxígeno cerebral y somática mediante espectroscopía cercana al infrarrojo (Invos. Colorado. USA). (Figura 9)



Figura 9. Modelo experimental tras instrumentación y monitorización.

2.3 Protocolo experimental.

Tras la estabilización de constantes (según parámetros respiratorios precedentes, así como T^o 37-38 °C, FC 130-190 lpm y TAM 60-90 mmHg), se indujo hipoxia-isquemia mediante la compresión de ambas carótidas con oclusores vasculares (Vessel Loops. Bard Nordic. Helsingborg. Sweden) y la reducción de la FiO₂ a 0.10 mediante una mezcla de gases (oxígeno y nitrógeno) durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se descomprimieron las carótidas y se aumentó la FiO₂ lo necesario para mantener una SatO₂ del 92-96%.

Treinta minutos después del fin de la HI, los animales fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos experimentales:

- Normotermia (NT): los animales en NT se mantuvieron con la manta de calor hasta el final del experimento, a una temperatura de 37 ± 0.5 °C.
- Hipotermia (HT): En los animales en HT, se dispuso una manta de hipotermia Tecotherm (Inspiration Healthcare. Leicester, UK) y se enfriaron hasta conseguir reducir la temperatura central a 34 ± 0.5 °C.

En ambos grupos se realizó ecocardiografía funcional en tres momentos preestablecidos: tras la instrumentación, una vez finalizada la hipoxia isquemia y una vez alcanzada la temperatura objetivo en hipotermia (o periodo similar en NT).

Para el estudio ecocardiográfico se empleó un protocolo validado, adaptado a las particularidades anatómicas del cerdo recién nacido (Fugelseth et al.

1999), entre ellas la forma en quilla del esternón y la posición del corazón en línea media. Con el animal en decúbito supino, colocando el transductor en posición subesternal/paraesternal baja izquierda se obtiene un buen plano apical 4 cámaras donde se midió (Figura 10):

- Tiempo de flujo transmitral: Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral.
- Tiempo de flujo transtricuspídeo: Doppler pulsado a nivel de la válvula tricúspide.
- Regurgitación tricuspídea: Doppler pulsado a nivel de la válvula tricúspide.

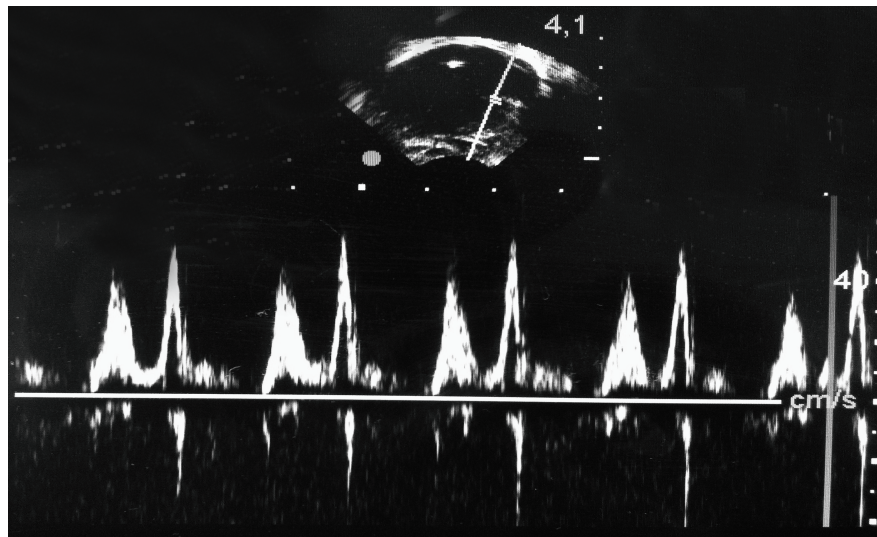


Figura 10. *Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral. Proyección apical cuatro cámaras. Modelo experimental.*

Desde esa misma posición basculando hacia craneal se obtiene el plano apical
5 cámaras donde se calculó (Figura 11):

- Integral del área bajo la curva velocidad-tiempo del tracto de salida del VI:
Doppler pulsado a nivel de la válvula aórtica.
- Tiempo de eyección del VI: Doppler pulsado a nivel de la válvula aórtica.

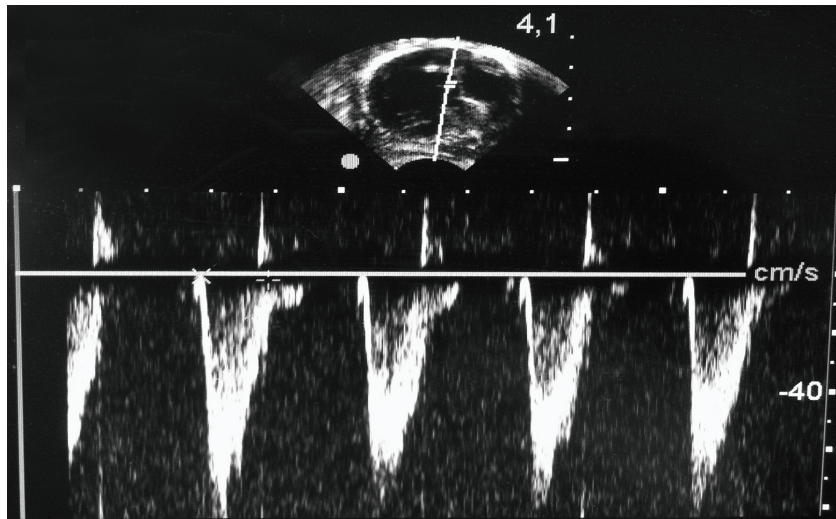


Figura 11. *Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Proyección apical cinco cámaras. Modelo experimental.*

Moviendo el transductor hacia una posición paraesternal derecha alta se obtiene el plano paraesternal eje largo donde se midió (Figuras 12 y 13):

- Fracción de eyección y fracción de acortamiento: Modo M a nivel del aparato subvalvular mitral.
- Diámetro del tracto de salida del VI: Modo 2D a nivel de la válvula aórtica.

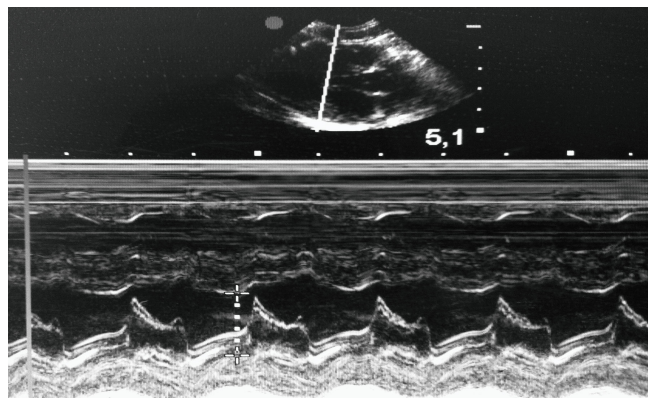


Figura 12. *Medida de la fracción de eyección y acortamiento. Modo M. Proyección paraesternal eje largo. Modelo experimental.*

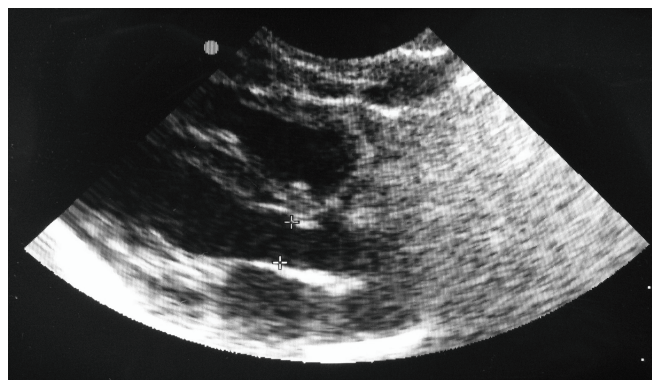


Figura 13. *Diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Modo 2D. Proyección paraesternal eje largo. Modelo experimental.*

Desde el plano paraesternal eje largo, basculando hacia craneal se observa el tracto de salida del VD donde se obtuvieron las siguientes medidas (Figuras 14 y 15):

- Integral del área bajo la curva velocidad-tiempo del tracto de salida del VD: Doppler pulsado a nivel de la válvula pulmonar.
- Tiempo de eyección del VD: Doppler pulsado a nivel de la válvula pulmonar.
- Diámetro del tracto de salida del VD: Modo 2D a nivel de la válvula pulmonar.
- Cociente tiempo a velocidad pico/tiempo de eyección VD: Doppler pulsado a nivel de la válvula pulmonar.

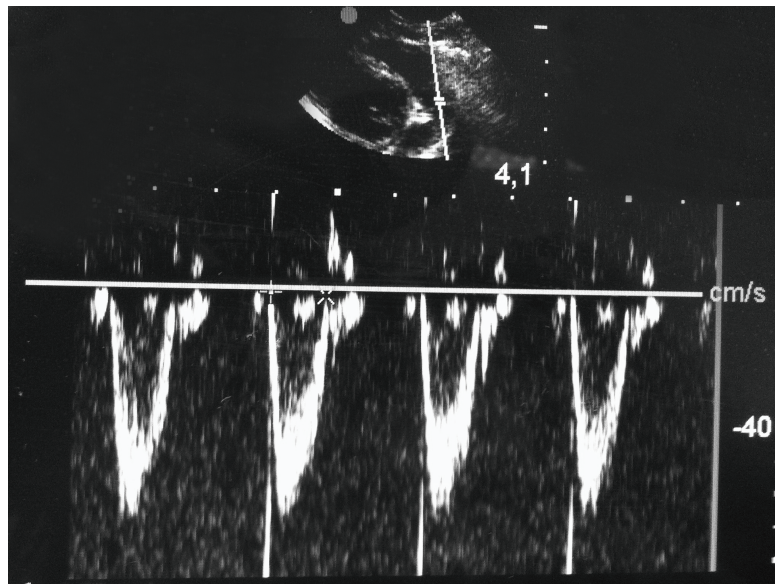


Figura 14. *Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho* Proyección paraesternal eje largo basculando a craneal. Modelo experimental.

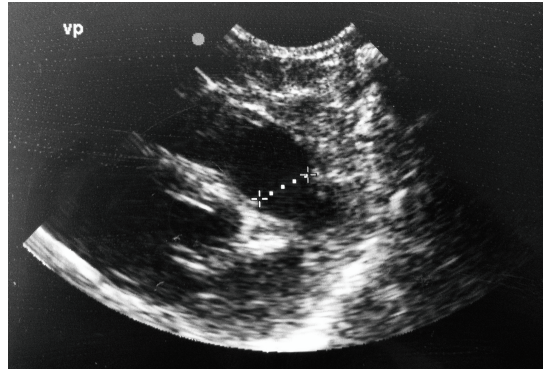


Figura 15. *Diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho. Modo 2D. Proyección paraesternal eje largo basculando a craneal. Modelo experimental.*

Finalmente, desde el plano paraesternal eje largo, rotando el transductor 90° y basculando hacia caudal se obtiene un plano paraesternal eje corto donde se valoró en modo 2D la morfología del tabique interventricular (Figura 16).



Figura 16. *Morfología del tabique interventricular. Modo 2D. Proyección paraesternal eje corto. Modelo experimental.*

Las ecocardiografías fueron realizadas por dos de los neonatólogos que realizaron los estudios en los recién nacidos humanos, tras un periodo de aprendizaje en lechones.

Se utilizó un ecógrafo Sono Site Titan (Sono Site, Inc. WA) con transductor neonatal de 8 MHz.

Así mismo se registraron los valores de temperatura, frecuencia cardiaca, presión arterial media, gasto cardiaco, volumen latido y resistencias vasculares sistémicas que presentaban los animales en el momento de realizar el estudio ecocardiográfico.

Aunque en el modelo de hipoxia-isquemia utilizado, la hipotermia o en su caso normotermia, se mantenían 48 horas, nuestro estudio finalizaba tras la realización del tercer control ecocardiográfico.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados se expresan como media \pm error estándar de la media y porcentaje de cambio respecto a los valores basales. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medias independientes y el coeficiente de Pearson para el análisis de correlación. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0.

VI. RESULTADOS

1. SITUACIÓN HEMODINÁMICA DEL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA DURANTE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA. COMPARACIÓN CON CONTROLES SANOS.

1.1 Generalidades.

Durante el periodo de estudio se incluyeron 13 pacientes en el grupo hipotermia (HIHT) y 8 en el grupo control (CTL). Las características generales de ambos grupos se presentan en la Tabla II.

Tabla I. Características generales de los grupos de estudio.

	CTL (n=8)	HIHT (n=13)
Peso al nacimiento (g)	3300 ± 124	3009 ± 109
Edad Gestacional (semanas)	39.7 ± 0.61	38.3 ± 0.52
Varones/Mujeres	6/2	6/7
Apgar (rango)		
1 min	9 (7-10)	1 (0-4)*
5 min	9 (9-10)	4 (0-8)*
pH arteria umbilical	7.27 ± 0.029	6.96 ± 0.061*

Media ± ESM; *p < 0.05

1.2 Afectación cerebral.

Los pacientes del grupo HIHT presentaron una encefalopatía moderada-grave de acuerdo a la escala TOBY (10 ± 1.04).

En el momento del estudio ecocardiográfico, el 77% presentaba un patrón anómalo en el monitor de función cerebral (aEEG); la mitad de ellos brote supresión y la otra mitad un patrón discontinuo. La saturación regional de oxígeno a nivel cerebral (rSO₂ C) en el grupo HIHT era 81.27 ± 2.62 y se constató además, durante el mismo estudio, una disminución de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral tanto picosistólica como telediastólica en el grupo HIHT respecto al grupo CTL (Figuras 17 y 18).

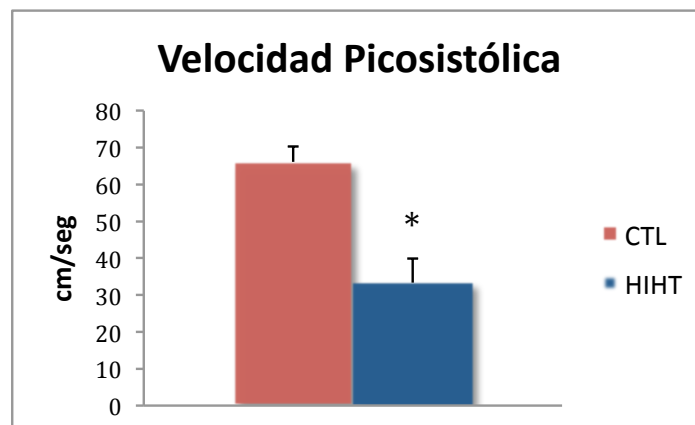


Figura 17. Velocidad picosistólica de flujo sanguíneo cerebral en los grupos HIHT y CTL. * $p < 0.05$.

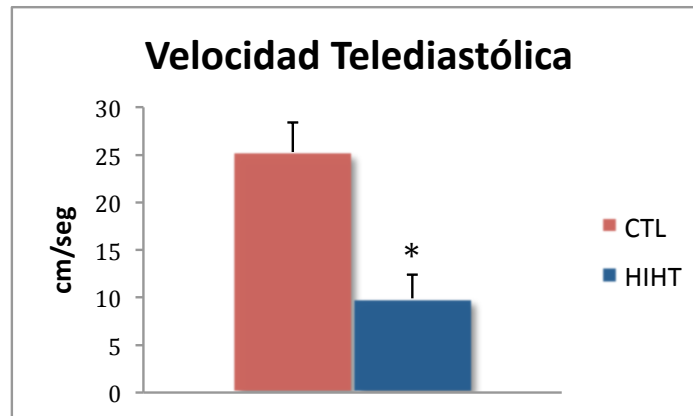


Figura 18. Velocidad telediastólica de flujo sanguíneo cerebral en los grupos HIHT y CTL. * $p < 0.05$.

1.3 Afectación extracerebral.

Los pacientes del grupo HIHT presentaron datos analíticos compatibles con afectación extracerebral en el contexto de la hipoxia-isquemia que no se observaron en los controles (Tabla III).

Tabla III. Afectación extracerebral en el contexto de la hipoxia-isquemia.

	CTL (n=8)	HIHT (n=13)
Urea (mg/dl)	28.42 (5.01)	35.61 (3.02)
Creatinina (mg/dl)	0.74 (0.05)	1.04 (0.08)*
ALT (UI/L)	68.6 (49.64)	311.61 (169.75)*
AST (UI/L)	94 (30.60)	598.15 (268.85)*
GGT (UI/L)	97.66 (36.70)	208 (50.54)
Troponinas (ng/ml)	0.04 (0.009)	0.92 (0.36)*

Media (\pm ESM); * $p < 0.05$.

1.4 Repercusión hemodinámica de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.

1.4.1 Marcadores bioquímicos de isquemia miocárdica.

La concentración sanguínea de troponina cardiaca I (cTnI), CK-MB y NT-proBNP fue significativamente mayor en el grupo HIHT que en el grupo control. (figuras 19 a 21).

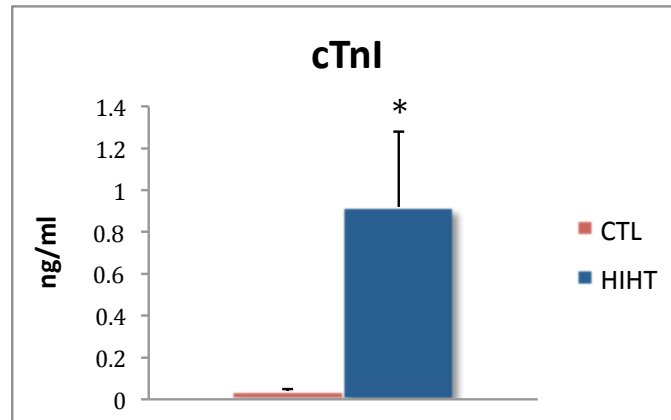


Figura 19. Concentración sanguínea de cTnI en los grupos HIHT y CTL. *p<0.05.

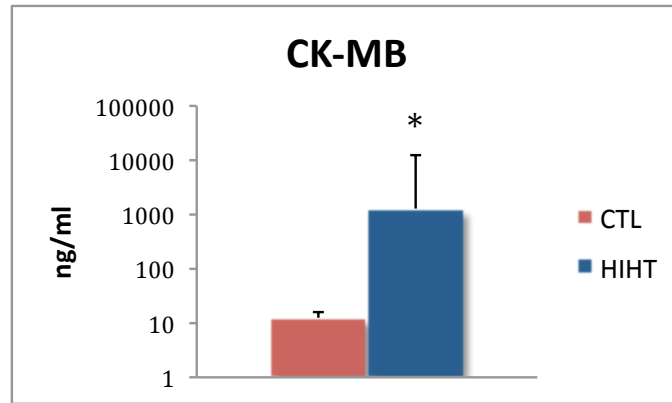


Figura 20. Concentración sanguínea de CK-MB en los grupos HIHT y CTL *p<0.05

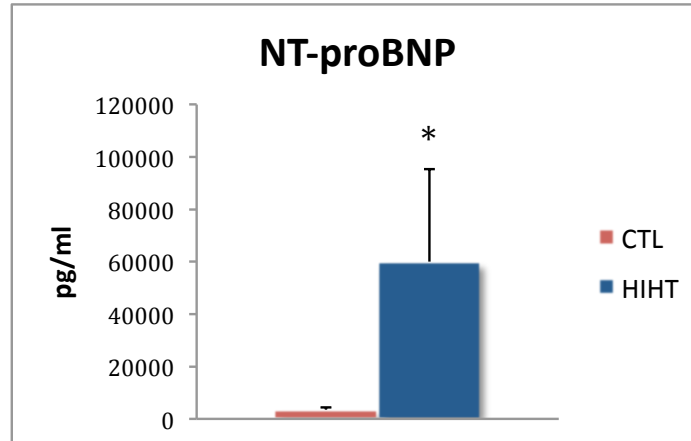


Figura 21. Concentración sanguínea de NT-proBNP en los grupos HIHT y CTL.*p<0.05.

1.4.2 Frecuencia cardiaca.

Los pacientes con EHI sometidos a hipotermia terapéutica presentaron una frecuencia cardiaca menor que la del grupo control (figura 22).

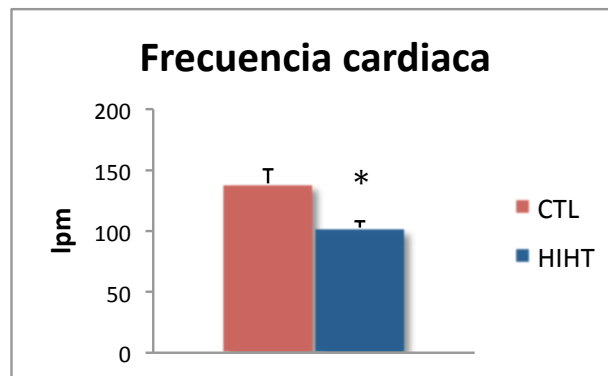


Figura 22. Frecuencia cardiaca en los grupos HIHT y CTL. *p<0.05.

1.4.3 Presión arterial media.

Las cifras de presión arterial media fueron menores en el grupo HIHT que en el grupo CTL (figura 23).

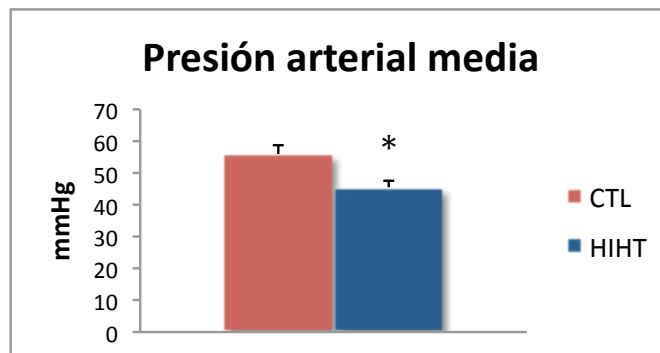


Figura 23. Presión arterial media en los grupos HIHT y CTL. *p< 0.05.

1.4.4 Ecocardiografía funcional.

A. *Generalidades.*

En el momento del estudio ecocardiográfico los pacientes del grupo HIHT contaban con una media de 10.44 horas de vida ($\pm 2,30$), frente a las 36.83 ($\pm 10,87$) del grupo CTL.

Además 5 pacientes del grupo HIHT precisaban en ese momento ventilación mecánica convencional; 4 ventilación mecánica no invasiva, 7 soporte con drogas vasoactivas y 1 tratamiento con oxido nítrico inhalado. Todos ellos recibían sedoanalgesia con cloruro morfíco. De acuerdo con los criterios de selección, ninguno de los pacientes del grupo control precisaba soporte respiratorio ni recibía sedación en el momento del estudio ecocardiográfico.

B. *Flujo sistémico en vena cava superior.*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el flujo sistémico medido en la vena cava superior entre ambos grupos (Figura 24).

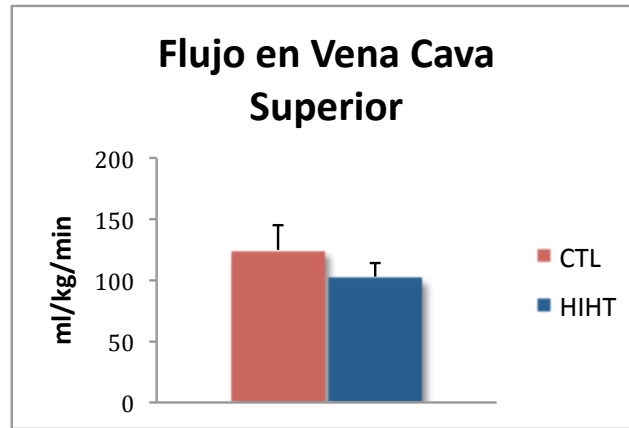


Figura 24. Flujo sistémico en vena cava superior en los grupos HIHT y CTL.

C. *Índice cardiaco derecho.*

El índice cardiaco derecho fue significativamente menor en el grupo HIHT que en el grupo CTL (Figura 25).

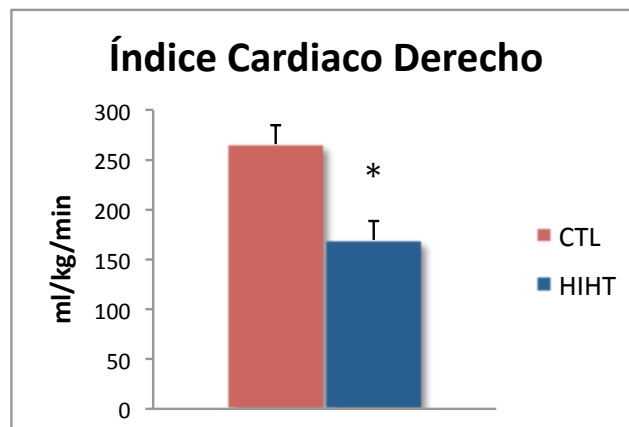


Figura 25. Índice cardiaco derecho en los grupos HIHT y CTL. * $p < 0.05$.

D. *Índice cardiaco izquierdo.*

El índice cardiaco izquierdo también fue significativamente menor en el grupo HIHT que en el grupo CTL (Figura 26).

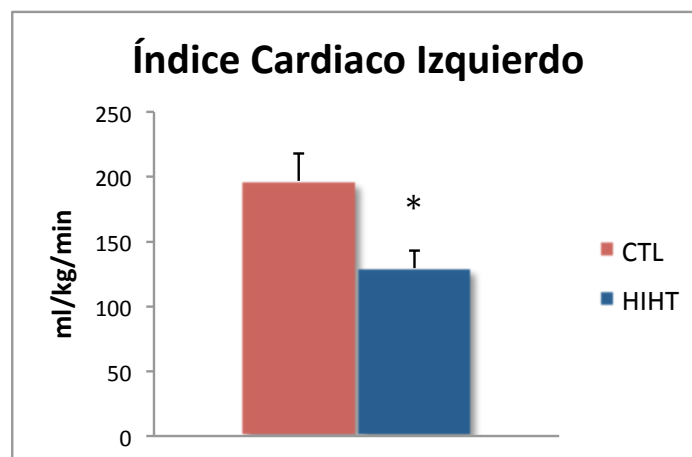


Figura 26. Índice cardiaco izquierdo en los grupos HIHT y CTL. * $p < 0.05$.

E. *Función sistólica del ventrículo izquierdo.*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la fracción de eyección (FE), en la fracción de acortamiento (FA), ni en el volumen latido (SV) del ventrículo izquierdo (VI) entre ambos grupos (Figuras 27 a 29).

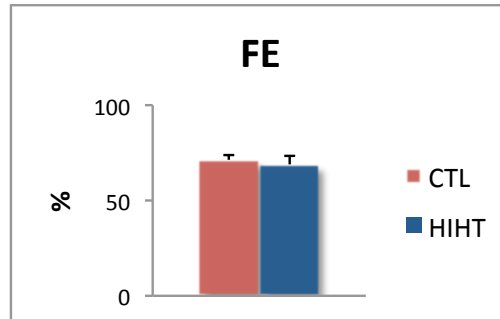


Figura 27. Fracción de eyección de los grupos HIHT y CTL.

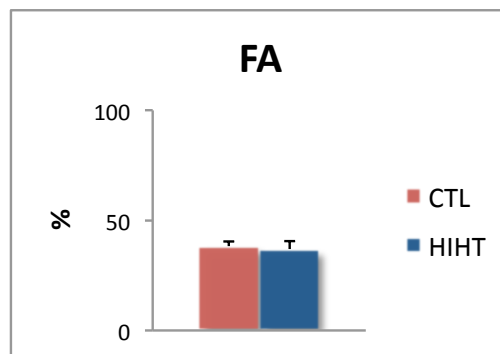


Figura 28. Fracción de acortamiento de los grupos HIHT y CTL.

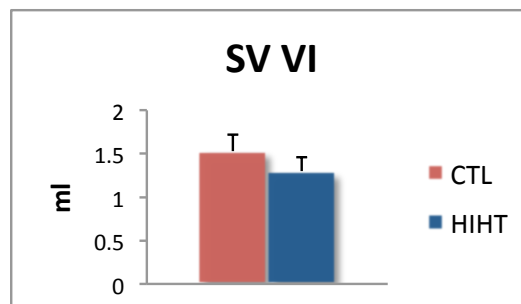


Figura 29. Volumen Latido del Ventrículo Izquierdo en los grupos HIHT y CTL.

F. *Función sistólica del ventrículo derecho.*

No se encontraron diferencias significativas en los valores del parámetro TAPSE ni en el volumen latido (SV) del ventrículo derecho (VD) entre ambos grupos (Figura 30 y 31).

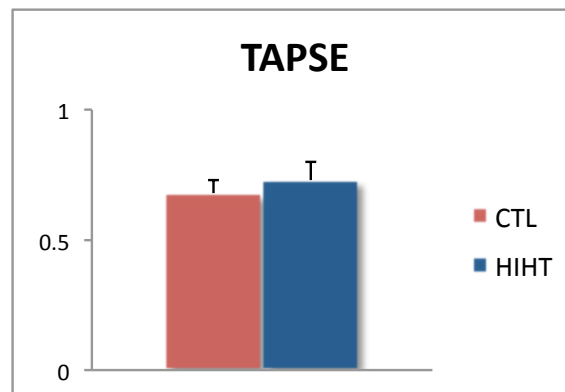


Figura 30. TAPSE de los grupos HIHT y CTL.

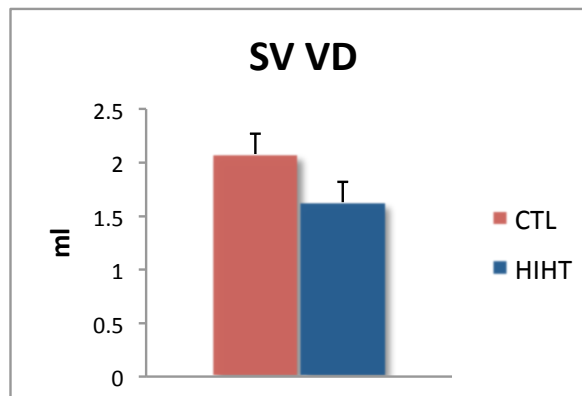


Figura 31. Volumen Latido del Ventrículo Derecho en los grupos HIHT y CTL.

G. *Función miocárdica global.*

El índice Tei se encontró significativamente alargado en los pacientes del grupo HIHT frente a los del grupo CTL tanto en el ventrículo derecho como en el izquierdo (figuras 32 y 33).

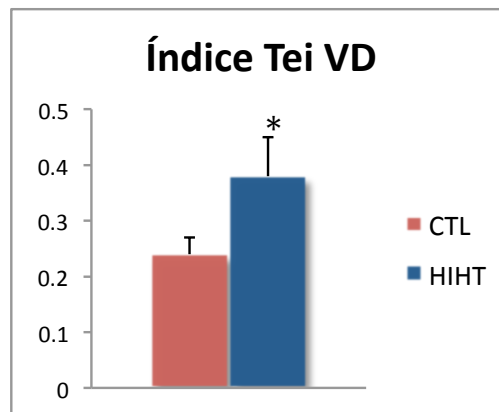


Figura 32. Índice Tei del ventrículo derecho de los grupos HIHT y CTL.
*p<0.05

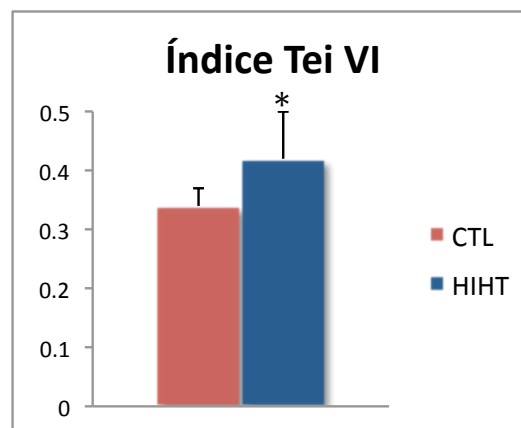


Figura 33. Índice Tei del ventrículo izquierdo de los grupos HIHT y CTL.
*p<0.05

H. Signos de hipertensión pulmonar.

Todos los pacientes del grupo HIHT presentaron un tabique interventricular tipo 2, frente al 25% de los pacientes del grupo CTL. Se encontraron además diferencias estadísticamente significativas en el gradiente de regurgitación tricuspídea y el cociente TVP/TEVD indicando la presencia de hipertensión pulmonar leve-moderada en el grupo HIHT (Figuras 34 y 35).

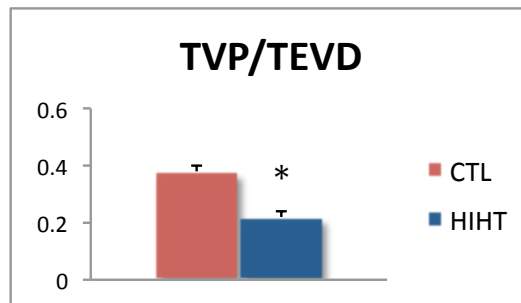


Figura 34. Cociente TVP/TEVD en los grupos HIHT y CTL. *p<0.05.

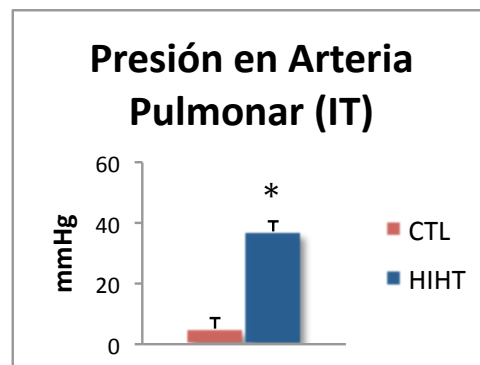


Figura 35. Presión en la arteria pulmonar estimada a través del gradiente de regurgitación tricuspídea en los grupos HIHT y CTL. *p<0.05.

I. Fase de recalentamiento.

Tras el recalentamiento fue posible realizar control ecocardiográfico en cuatro pacientes. La modificación de los parámetros hemodinámicos se presenta en la Tabla IV.

Tabla IV. Datos hemodinámicos durante la hipotermia (HT) y tras el recalentamiento (RW).

RESULTADOS

	HT (n=4)	RW (n=4)
FVCS (ml/kg/min)	101.56 (29.51)	178.15 (36.68)*
RVO (ml/kg/min)	193.70 (69.13)	546.91 (117.56)*
SV derecho (ml)	1.68 (0.27)	3.87 (0.86)*
Vel. máxima AP (cm/s)	56.93 (9.44)	120.18 (28.25)*
TAPSE (mm)	0.71(0.11)	0.86 (0.04)
Tei derecho	0.45 (0.13)	0.21 (0.06)*
PAP (IT) (mmHg)	13.96 (12.09)	4.13 (3.73)*
TVP/TEVD	0.21 (0.04)	0.47 (0.06)*
LVO (ml/kg/min)	192.6 (30.18)	382.03 (120.77)*
SV izquierdo (ml)	1.84 (0.18)	2.71 (0.82)*
FE (%)	72.43 (1.98)	68.93 (3.24)
FA (%)	36.60 (2.55)	36.15 (2.46)
Tei izquierdo	0.45 (0.03)	0.28 (0.1)*
FC	106.5 (21.87)	140 (6.20)*
PAM	39.25 (5.28)	56(3.42)*

Media (\pm ESM). * $p < 0.05$. FVCS: flujo en vena cava superior; RVO: índice cardiaco derecho; SV: volumen latido; Vel. Máxima AP: velocidad máxima en la arteria pulmonar. PAP (IT): presión en arteria pulmonar estimada a través del gradiente de regurgitación tricuspídea; TVP/TEVD: cociente tiempo a velocidad pico en arteria pulmonar/tiempo de eyección del ventrículo derecho; LVO: índice cardiaco izquierdo; FE: fracción de eyección; FA: fracción de acortamiento; FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media.

2. DIFERENCIACIÓN ENTRE REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA DE LA HIPOTERMIA TERAPEÚTICA FRENTE A COMPROMISO CARDIOVASCULAR SECUNDARIO A LA HIPOXIA-ISQUEMIA EN EL MODELO EXPERIMENTAL.

2.1 Generalidades.

Todos los animales fueron machos. Las características de edad y peso de los grupos experimentales se muestran en la Tabla V.

Tabla V. Características generales de los grupos de estudio. Modelo experimental.

	NT (n=3)	HT (n=5)
Peso (g)	3113 ± 0.34	2340 ± 0.13
Edad (días)	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.2

Media (±ESM). NT: normotermia; HT: hipotermia.

2.2 Afectación cerebral.

Ambos grupos fueron sometidos al mismo grado de hipoxia-isquemia. Todos los animales desarrollaron una alteración profunda de la actividad eléctrica y de la oxigenación cerebral durante el periodo de HI, evidenciada por una disminución de la amplitud media en el aEEG y de la rSO₂ C respecto a los valores basales (Figuras 36 y 37).

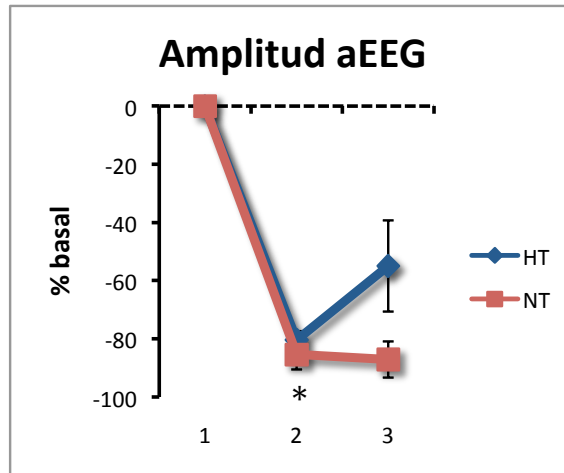


Figura 36. Porcentaje de cambio de la amplitud media del aEEG respecto al valor basal en los grupos de estudio. 1: basal; 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento; * $p < 0.05$.

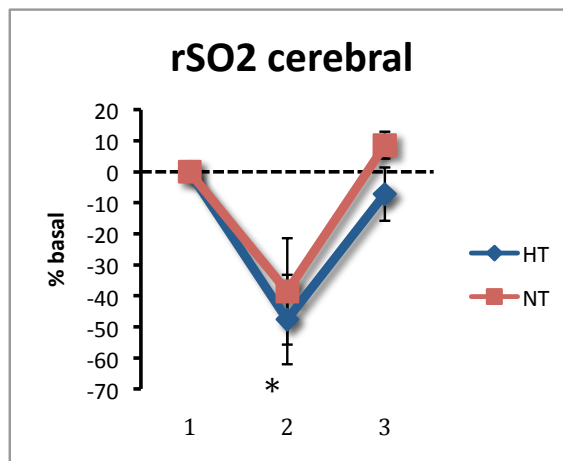


Figura 37. Porcentaje de cambio de la rSO2 cerebral respecto al valor basal en los grupos de estudio. 1: basal; 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento; * $p < 0.05$.

2.3 Afectación extracerebral.

Todos los animales desarrollaron una disminución de la rSO₂ a nivel somático (figura 38) así como un incremento en la concentración sanguínea de lactato (figura 39) respecto a los niveles basales, indicativas de daño extracerebral en el contexto de la hipoxia-isquemia.

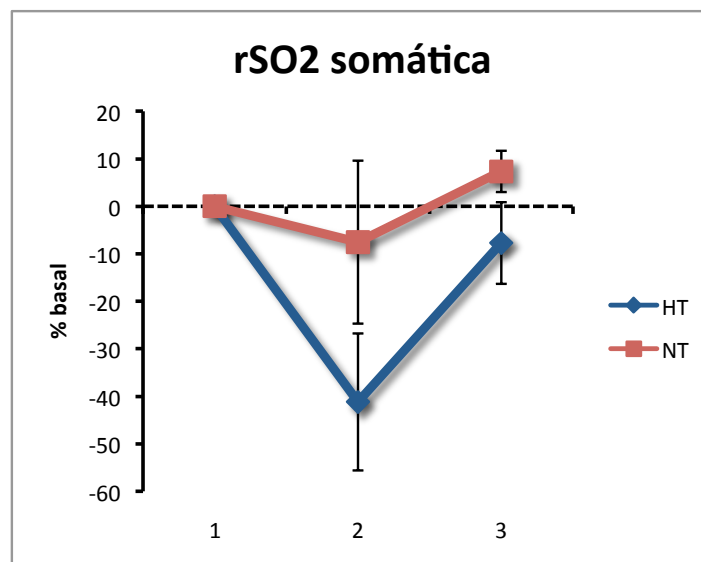


Figura 38. Porcentaje de cambio de la rSO₂ somática respecto al valor basal en los grupos de estudio. 1: basal; 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento.

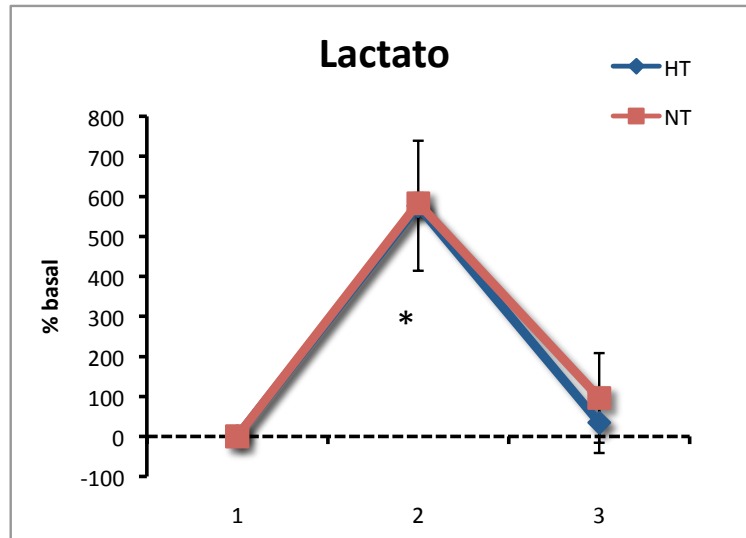


Figura 39. Porcentaje de cambio de la concentración sanguínea de lactato en los grupos de estudio. 1: basal; 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento; * $p < 0.05$

2.4 Afectación hemodinámica.

2.4.1 Frecuencia cardiaca.

La hipoxia-isquemia indujo un incremento de la frecuencia cardiaca respecto a los valores basales en ambos grupos de estudio.

Posteriormente, el grupo sometido a hipotermia (HT) presentó una disminución significativa de la misma respecto al grupo que permaneció en normotermia (NT) (figura 40).

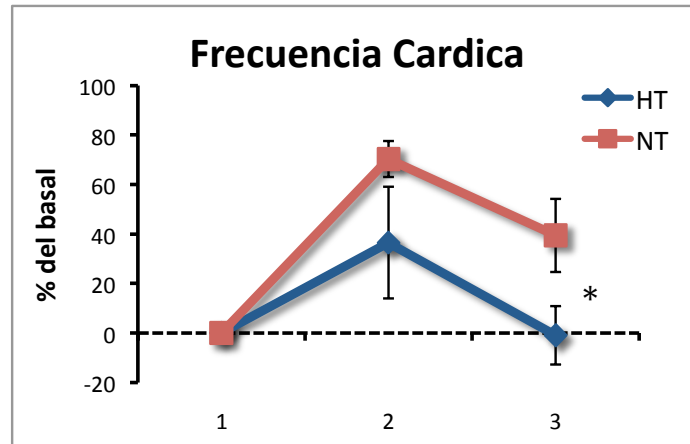


Figura 40. Porcentaje de cambio de la frecuencia cardiaca respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal; 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento; * $p < 0.05$

2.4.2 Presión arterial.

No se observaron diferencias en lo que respecta a la presión arterial entre ambos grupos ni tras la hipoxia-isquemia ni durante el tratamiento con hipotermia (figura 41).

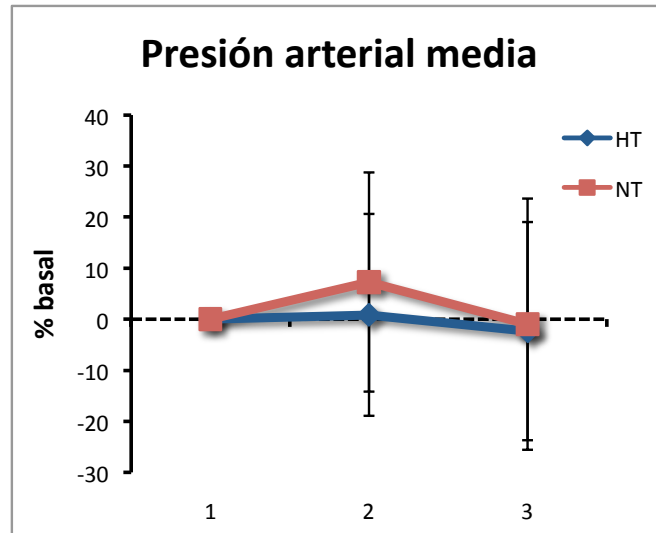


Figura 41. Porcentaje de cambio de la presión arterial media respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento.

2.4.3 Ecocardiografía funcional.

A. Generalidades.

El estudio ecocardiográfico se realizó en tres momentos predefinidos según se describen en el apartado “métodos”. En el momento de los estudios todos los animales estaban conectados a ventilación mecánica convencional y todos recibían la misma pauta de sedoanalgesia y relajación muscular. Ninguno de ellos precisaba sin embargo drogas vasoactivas.

B. Índices cardiacos.

Tanto el índice cardiaco derecho (RVO) como el izquierdo (LVO) se incrementaron en ambos grupos respecto a los valores basales inmediatamente después de la hipoxia isquemia.

La hipotermia, en cambio, produjo un descenso significativo de ambos índices respecto al grupo que permaneció en normotermia. (figuras 42 y 43).

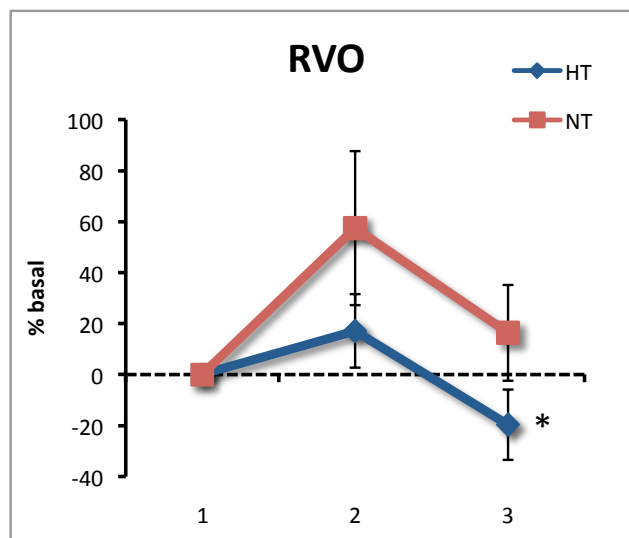


Figura 42. Porcentaje de cambio del índice cardiaco derecho respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento. * $p < 0.05$.

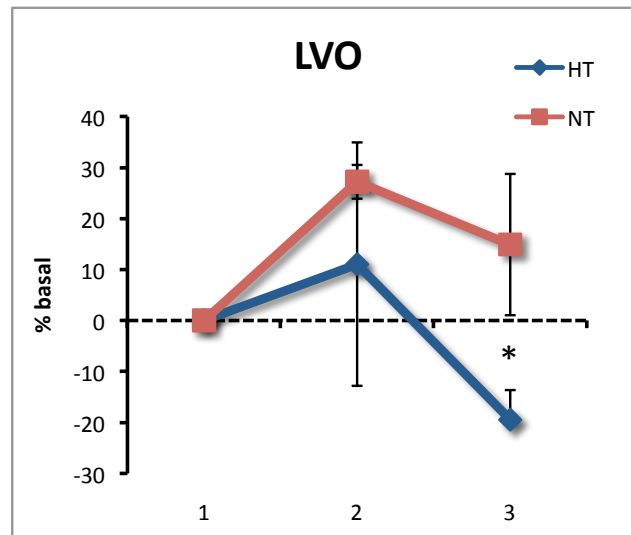


Figura 43. Porcentaje de cambio del índice cardiaco izquierdo respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento. * $p < 0.05$.

C. Función sistólica del ventrículo izquierdo.

Ni la hipoxia-isquemia ni la hipotermia produjeron modificaciones significativas de la fracción de eyección (FE) y fracción de acortamiento (FA) entre grupos. (figuras 44 y 45).

En cuanto al volumen latido (SV) se observó que éste disminuye en ambos grupos tras la hipoxia-isquemia pero prácticamente no se modifica con la hipotermia (figura 46)

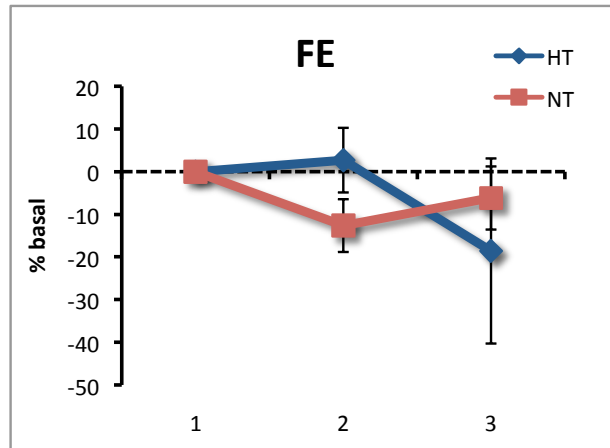


Figura 44. Porcentaje de cambio de la fracción de eyección respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento.

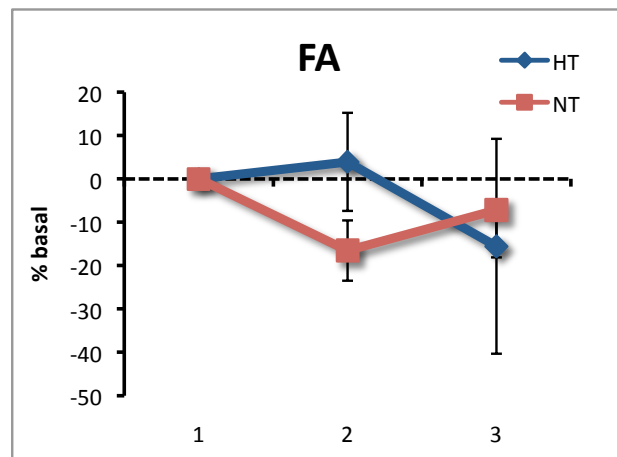


Figura 45. Porcentaje de cambio de la fracción de acortamiento respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento.

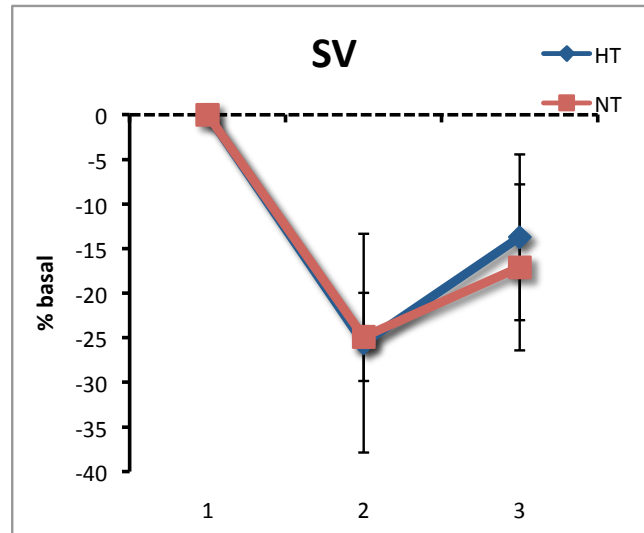


Figura 46. Porcentaje de cambio del volumen latido respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento.

D. Función miocárdica global.

La hipoxia-isquemia no produjo modificación respecto a los valores basales en el índice Tei de ambos ventrículos. Sin embargo, en el grupo sometido a hipotermia (HT) se observó un incremento significativo del índice Tei tanto del ventrículo derecho como del izquierdo respecto al que permaneció en normotermia (figuras 47 y 48).

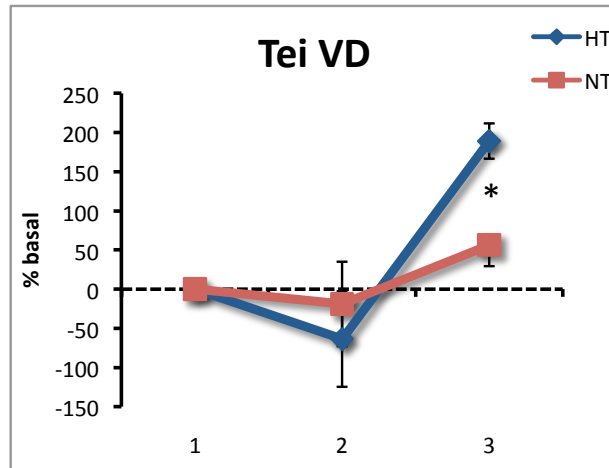


Figura 47. Porcentaje de cambio del índice Tei del ventrículo derecho respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento. * $p < 0.05$.

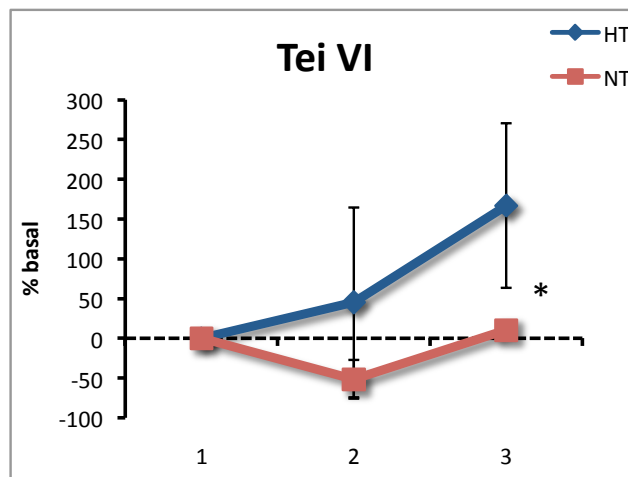


Figura 48. Porcentaje de cambio del índice Tei del ventrículo izquierdo respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento. * $p < 0.05$.

E. Hipertensión pulmonar.

La hipoxia-isquemia produjo una disminución del cociente TVP/TEVD respecto a los valores basales en ambos grupos.

Tras instaurar tratamiento con hipotermia el cociente permaneció por debajo de los valores basales sin alcanzar diferencias significativas entre grupos (figura 49).

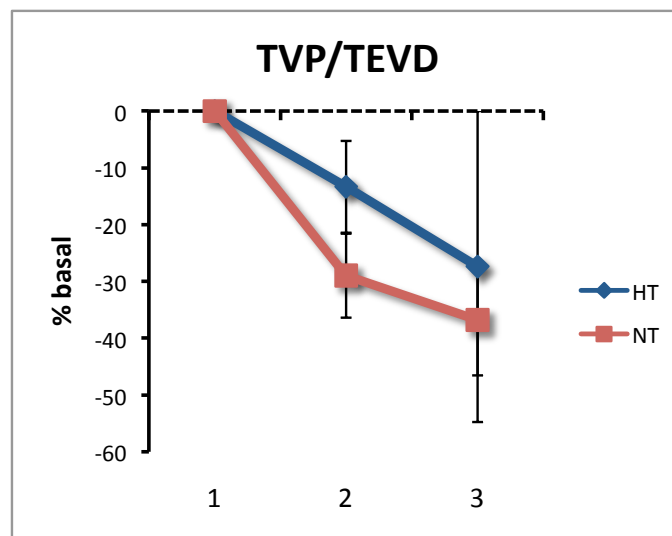


Figura 49. Porcentaje de cambio del cociente tiempo a velocidad pico/tiempo de eyección del ventrículo derecho respecto a los valores basales en los grupos de estudio. 1: basal, 2: tras hipoxia-isquemia; 3: tratamiento.

3. UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL PARA IDENTIFICAR EL COMPROMISO CARDIOVASCULAR DEL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA CORPORAL TOTAL.

3.1 Correlación entre las medidas invasivas y ecocardiográficas de gasto cardiaco.

En el modelo experimental se encontró una correlación lineal estadísticamente significativa entre la medición ecocardiográfica del índice cardiaco derecho (RVO) y el gasto cardiaco medido por termodilución (CO) que no se observó en el caso del índice cardiaco izquierdo (LVO) (figuras 50 y 51).

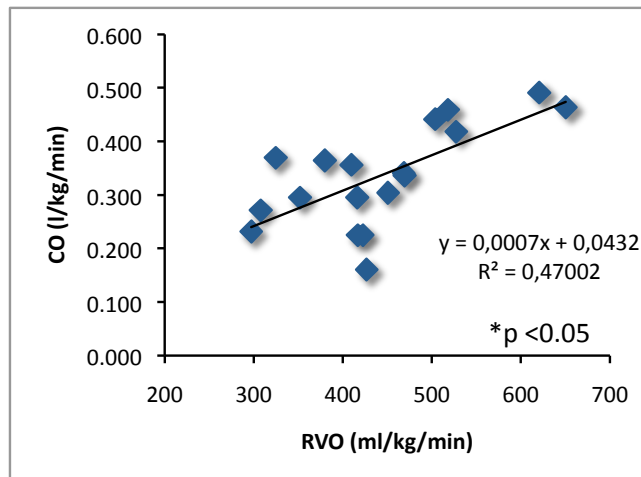


Figura 50. Correlación entre el gasto cardiaco medido por termodilución y el índice cardiaco derecho medido ecográficamente.

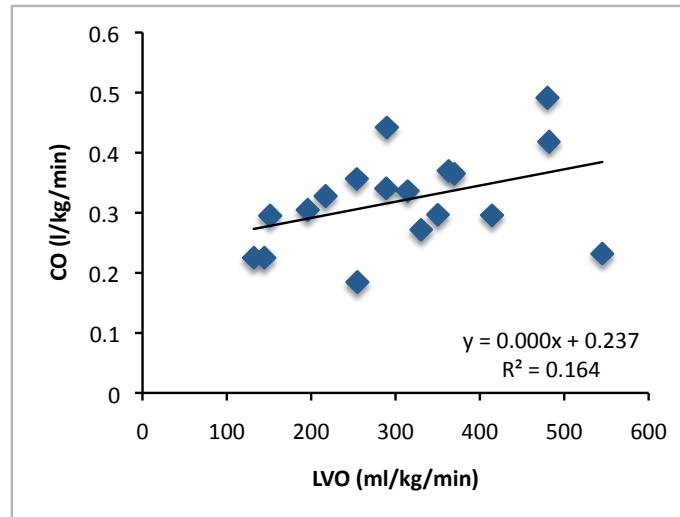


Figura 51. Correlación entre el gasto cardiaco medido por termodilución y el índice cardiaco izquierdo medido ecográficamente.

3.2 Correlación entre las medidas ecocardiográficas de gasto cardiaco y los parámetros habituales de monitorización hemodinámica.

3.2.1 Modelo experimental.

No se encontró correlación entre el índice cardiaco derecho (RVO) y los parámetros habituales de monitorización hemodinámica (rSO₂, PAM) durante la hipotermia terapéutica. (Tabla VI)

Tabla IV. Correlación expresada mediante coeficiente de Pearson entre el índice cardiaco derecho medido ecográficamente y la monitorización hemodinámica habitual durante la hipotermia terapéutica.

	RVO	p
rSO2 cerebral	0.177	0.676
rSO2 somático	0.497	0.256
PAM	0.124	0.770

rSO2: saturación regional de oxígeno;
 PAM: presión arterial media; RVO: índice cardiaco derecho.

3.2.2 Modelo clínico.

No se encontró correlación entre las medidas ecocardiográficas de gasto cardiaco (FVCS, RVO, LVO) y los parámetros habituales de monitorización hemodinámica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica durante el tratamiento con hipotermia (PAM, cTnI, rSO2) (Tabla VII).

Sin embargo, se encontró una correlación significativa entre el índice cardiaco derecho (RVO) y la velocidad de flujo cerebral telediastólica (p 0.045).

Tabla VII. Correlación, expresada mediante coeficiente de Pearson entre las medidas ecográficas de gasto cardiaco y la monitorización hemodinámica habitual.

	FVCS	(p)	RVO	(p)	LVO	(p)
rSO2 cerebral	0.187	0.393	0.209	0.391	0.366	0.103
rSO2 somático	-0.167	0.446	-0.285	0.236	0.218	0.343
PAM	-0.121	0.575	0.094	0.702	0.005	0.983
cTnI	-0.116	0.607	-0.318	0.198	-0.287	0.234

rSO2: saturación regional de oxígeno; PAM: presión arterial media; cTnI: troponina cardiaca I; FVCS: flujo en vena cava superior; RVO: índice cardiaco derecho; LVO: índice cardiaco izquierdo.

VII. DISCUSIÓN

1. ANTECEDENTES.

En el sistema cardiovascular, los efectos de la hipotermia moderada, como tratamiento de la EHI, no se encuentran aún bien caracterizados.

La inmadurez miocárdica propia del recién nacido y los cambios hemodinámicos que ocurren durante el periodo de transición en las primeras horas de vida, hacen que la extrapolación de datos procedentes de pacientes adultos no refleje fielmente la respuesta del corazón neonatal a la hipotermia, especialmente cuando ésta se superpone a una disfunción preexistente tras la agresión hipóxico-isquémica.

Los estudios en población neonatal son escasos, incluyen grupos con diferentes grados de encefalopatía hipóxico-isquémica y afectación extracerebral y emplean distintas herramientas en la evaluación hemodinámica (Thoresen M et al. 2000, Gebauer CM et al. 2006, Sehgal A et al. 2012).

Por otro lado, la obtención de un grupo control apropiado es un problema habitual en los estudios sobre hipotermia terapéutica en el recién nacido, ya que en el momento actual no es posible negar el tratamiento con hipotermia a los pacientes que cumplen criterios de inclusión. El empleo de grupos control diferentes (controles históricos, encefalopatías leves, recién nacidos sanos) en cada estudio, hace que los resultados sean poco comparables y explica, en parte, que existan evidencias en la literatura tanto a favor como en contra de una misma observación.

Por estos motivos, las observaciones clínicas no permiten diferenciar tras la aparición de compromiso cardiovascular cuánto se debe a la hipotermia terapéutica y cuánto a la propia afectación hemodinámica secundaria a la hipoxia-isquemia que presentan estos pacientes.

Estas limitaciones solo pueden obviarse de forma ética en la actualidad mediante el empleo de un modelo experimental. En este sentido, el modelo de encefalopatía hipóxico-isquémica en cerdo recién nacido reproduce con mucha fidelidad la fisiopatología tanto del daño cerebral (Alvarez FJ et al. 2008, Pazos R et al. 2013) como del extracerebral (Arruza L et al. 2015) observado en humanos.

2. DAÑO CEREBRAL.

En nuestro estudio, el grupo HIHT resultó homogéneo en cuanto al grado de encefalopatía (moderada-grave según la escala TOBY) y a la etiología hipóxico-isquémica de la misma (pH de cordón <7, Apgar al 5º minuto <5). Se produjo una afectación importante de la actividad eléctrica cerebral, observándose un patrón anómalo en el aEEG en 10 de los 13 pacientes. Además se constató en todos los casos una disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral tanto pico sistólica como telediastólica indicando una alteración en la perfusión cerebral.

También en el modelo experimental, y de la misma forma que en estudios previos, la exposición de los animales a hipoxia-isquemia durante 30 minutos

produjo daño cerebral grave con afectación importante de la actividad eléctrica (aEEG) y la oxigenación cerebral (rSO₂) (Alvarez FJ et al. 2008, Kurth CD et al. 2009, Lafuente H et al. 2011, Pazos R et al. 2013; Arruza L et al. 2015).

3. DAÑO EXTRACEREBRAL.

Todos los recién nacidos con EHI sometidos a hipotermia corporal total presentaron datos analíticos compatibles con afectación multiorgánica, y en este contexto, todos presentaron una elevación significativa de los marcadores bioquímicos de daño miocárdico. Esto determina una incidencia de compromiso cardiovascular en nuestro estudio del 100% de los pacientes, superior a la descrita en otras publicaciones (Shankaran S et al. 1991, Martín-Ancel A et al. 1995, Barberi I et al. 1999, Tapia-Rombo CA et al. 2000, Hankins GD et al. 2002, Shah P et al. 2004), y condicionada probablemente por una agresión hipóxico-isquémica más grave debido a los criterios de inclusión.

Del mismo modo, todos los animales presentaron datos compatibles con afectación extracerebral tras la hipoxia-isquemia, como incremento de la concentración sérica de lactato, indicando metabolismo anaerobio, y disminución de la rSO₂ a nivel somático que sugiere alteración de la oxigenación y probablemente de la perfusión tisular.

Como ya se ha comentado previamente, las complicaciones extracerebrales de la encefalopatía hipóxico-isquémica clásicamente se han atribuido a un mecanismo compensatorio de redistribución del flujo sanguíneo (Peeters LL et al. 1979, Sheldon RE et al. 1979, Bocking AD et al. 1988), sin embargo, hay autores que sugieren un mecanismo inflamatorio implicado y de hecho demuestran daño pulmonar inflamatorio secundario a daño cerebral hipóxico-isquémico (Arruza L et al. 2015). Aunque no es el objetivo de este trabajo, cabe especular que el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica tras el daño cerebral podría contribuir a la alteración hemodinámica, ya sea por disfunción endotelial o por lesión miocárdica (Wort SJ y Evans TW. 1999, Alvarez FJ et al. 2008, Kitamura Y et al. 2010).

4. AFECTACIÓN HEMODINÁMICA.

4.1 Frecuencia cardiaca.

En nuestro estudio los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica presentaron menor frecuencia cardiaca que los controles sanos. La bradicardia sinusal es el único efecto de la hipotermia terapéutica que se describe en la literatura de forma constante (Lista G et al. 2004, Shankaran S et al. 2005, Groenendaal F et al. 2009, Lasky RE et al. 2009, Zhou WH et al. 2010, Kluckow M. 2011, Zanelli S et al. 2011).

Se ha sugerido que el mecanismo responsable sea un enlentecimiento en la

repolarización a nivel del nodo sino-auricular y un aumento tanto del tiempo de conducción miocárdica como del periodo refractario absoluto (Kobayashi M et al. 1985); además, la hipotermia disminuye la contribución del sistema nervioso simpático a la frecuencia cardíaca (Covino BG et al 1962).

En nuestro modelo experimental, la hipotermia también produjo un descenso significativo de la frecuencia cardíaca respecto a los animales que permanecieron en normotermia, de la misma forma que ocurre en la observación clínica y se describe en la literatura (Lista G et al. 2004, Shankaran S et al. 2005, Groenendaal F y Brouwer Aj. 2009, Lasky RE et al. 2009, Zhou WH et al. 2010, Kluckow M. 2011, Zanelli S et al. 2011). No así la hipoxia-isquemia, que en contra de lo que cabría esperar, produjo un incremento significativo de la frecuencia cardíaca en ambos grupos respecto a los valores basales.

Parece por tanto que la respuesta fisiológica inicial a la hipoxia-isquemia fué un incremento de la frecuencia cardíaca, mediado por el sistema nervioso autónomo, que se siguió de un descenso posterior, en probable relación a la disfunción autonómica con predominio del tono parasimpático que ocurre si la hipoxia-isquemia se mantiene en el tiempo (Sarnat HB et al. 1976, Vergales BD et al. 2014). Por otro lado, se puede afirmar que la hipotermia, independientemente de la agresión hipóxico-isquémica, disminuyó per se la frecuencia cardíaca.

4.2 Presión arterial.

Nuestro estudio demostró una reducción significativa de la presión arterial media en los pacientes con EHI durante el tratamiento con hipotermia, siendo necesario iniciar tratamiento vasopresor en el 54% de los casos. Dado que la comparación se realizó con controles sanos, no se pudo determinar si la hipotensión fue debida al efecto de la hipotermia, a la disfunción cardiovascular secundaria a la hipoxia-isquemia o a una combinación de ambas.

A diferencia de lo descrito para la frecuencia cardíaca, no existe tanto consenso en lo que respecta al efecto de la hipotermia terapéutica sobre la presión arterial. Se ha sugerido que la hipotermia origina un aumento inicial de las resistencias vasculares sistémicas en un intento del organismo por conservar la temperatura mediante vasoconstricción (Frank SM et al. 1995), especialmente en pacientes no sedados. Esto, junto a la liberación de catecolaminas y cortisol endógeno en respuesta al estrés del frío, podría contribuir a un incremento inicial en la presión arterial (Frank SM et al. 1995, Thoresen M et al. 2000, Frank SM et al. 2003). En este sentido, varios estudios describen un incremento no significativo de la presión arterial media de entre 8 y 10 mmHg durante la hipotermia terapéutica (Thorensen M et al. 2000, Lista G et al. 2004).

Por otro lado, cambios en el gasto cardiaco y en el volumen intravascular podrían, al menos teóricamente, condicionar la aparición de hipotensión durante la hipotermia, habiéndose referido al respecto una mayor frecuencia de uso de inotrópicos en hipotermia en comparación con normotermia (Jacobs SE et al. 2007). Sin embargo, varios autores han descrito recientemente que no hay diferencias en la incidencia de hipotensión, necesidad de soporte inotrópico o resucitación volumétrica durante la hipotermia terapéutica (Shankaran S et al. 2008, Battin MR et al. 2009, Jacobs SE et al. 2013).

En el modelo experimental, observamos que la hipotermia no produjo modificaciones significativas de la presión arterial media entre grupos. Ningún animal precisó tratamiento vasopresor durante el período de estudio, por lo que se descarta que el uso de inotrópicos pudiera infraestimar la verdadera incidencia de hipotensión. Estos hallazgos coinciden con los resultados de revisiones sistemáticas anteriormente mencionadas (Shankaran S et al. 2008, Battin MR et al. 2009, Jacobs SE et al. 2013).

Cabe destacar, sin embargo, que la hipoxia-isquemia tampoco produjo modificación de las cifras de presión arterial media respecto a los valores basales durante el periodo de estudio, a diferencia de lo que ocurre en otras series, (Shah P et al. 2004) donde la afectación cardiovascular secundaria a la hipoxia-isquemia, y definida como hipotensión tratada con inotrópicos durante más de 24 horas, se observa hasta en el 62% de los pacientes. Esto

podría deberse a una agresión hipóxico-isquémica menos grave en el modelo experimental donde si bien la hipoxia es global, la isquemia es cerebral selectiva. Sin embargo, debe tenerse también en cuenta que debido a la corta duración del periodo de estudio, la alteración de la presión arterial podrían ocurrir con posterioridad en el modelo.

A la luz de nuestros hallazgos y de la evidencia disponible, la hipotensión que se observa en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica sometido a hipotermia terapéutica sería atribuible a la disfunción cardiovascular que origina la hipoxia-isquemia. La hipotermia individualmente no parece modificar las cifras de presión arterial media en este contexto.

4.3 Gasto Cardíaco.

El efecto de la hipotermia terapéutica sobre el gasto cardíaco en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica es objeto de gran controversia, encontrándose en la literatura evidencia tanto de su aumento como de su disminución (Zhou H et al. 2003, Gebauer CM et al. 2006, Sehgal A et al. 2012, Sehgal A et al. 2013, Czernik C et al. 2013, Hochwald O et al. 2014).

Se desprende de nuestros datos que ocurrió una disminución significativa del gasto cardíaco durante el tratamiento con hipotermia. Encontramos una reducción tanto del índice cardíaco derecho como del izquierdo en los pacientes del grupo HIHT sin que, sorprendentemente, se apreciaran diferencias entre grupos en el flujo en vena cava superior.

4.3.1 Flujo en la Vena Cava Superior.

El flujo en vena cava superior, tal y como describe Kluckow (Kluckow M y Evans N. 2000), se emplea como medida subrogada del flujo sanguíneo sistémico en el recién nacido, evitando así la sobreestimación de los índices cardíacos derecho e izquierdo debido a la persistencia de los cortocircuitos fetales (ductus arterioso persistente, foramen oval permeable) en las primeras horas de vida. Además, dado que en el recién nacido el 80% del flujo en vena cava superior retorna del cerebro, se trata de una estimación no invasiva del flujo sanguíneo cerebral (Kluckow M y Evans N. 2000, Moran M et al. 2009). En nuestro trabajo cabría esperar entonces, que al disminuir los índices cardíacos derecho e izquierdo y, por tanto, el gasto cardíaco, disminuyese también el flujo en vena cava superior. Encontramos sin embargo, que en el grupo HIHT el gasto cardíaco disminuyó hasta valores cercanos al 65% de los que presentaba el grupo CTL, mientras que el flujo en vena cava superior permaneció invariable. Esto parece sugerir que durante la hipotermia terapéutica se produjo una situación de bajo gasto con una redistribución preferencial al cerebro, que recibiría en este contexto el 70-80% del flujo sanguíneo sistémico. Estos hallazgos, muy similares a los encontrados por Hochwald (Hochwal O et al. 2014), podrían representar una adaptación fisiológica de redistribución de flujo hacia órganos vitales en situación de bajo gasto (efecto “sparing”); pero, por otro lado, en un contexto

de pérdida de autorregulación cerebral, el incremento del flujo sanguíneo al cerebro podría agravar el daño por reperfusión como ya sugieren algunos autores (Wintermark P et al. 2011, Kumagai T et al. 2013).

No obstante, llama la atención que la velocidad de flujo cerebral tanto picosistólica como telediastólica se encontrara disminuída en el grupo HIHT en presencia de un flujo normal en vena cava superior. Algunos autores cuestionan ya la validez de la determinación ecocardiográfica del flujo en vena cava superior debido a su escasa correlación con las medidas obtenidas mediante resonancia magnética (Ficial B et al. 2013). Parece que la ecografía podría infraestimar el área vascular y por el contrario sobreestimar la integral velocidad-tiempo, proporcionando una medida, que aún en un rango plausible desde el punto de vista biológico, presentaría mucha variabilidad y sería poco reproducible.

Estas observaciones no pudieron contrastarse en el modelo experimental por dificultades técnicas en la evaluación ecográfica del flujo en vena cava superior, tanto del diámetro vascular como de la integral velocidad-tiempo.

Si se encontró en cambio en los animales, que tras la hipoxia-isquemia tuvo lugar un aumento del gasto cardiaco respecto a los valores basales en ambos grupos probablemente en relación al aumento ya descrito de la frecuencia cardiaca, sin embargo, como se esperaba y de acuerdo a la observación

clínica, la hipotermia produjo una disminución significativa tanto del índice cardiaco izquierdo como del derecho.

Clásicamente, la disminución del gasto cardiaco durante el tratamiento con hipotermia, se ha atribuido al descenso fisiológico que ocurre en la frecuencia cardiaca al disminuir la demanda metabólica (Wood T y Thorensen M. 2015). Sin embargo, se sabe que un mayor daño miocárdico, presumiblemente debido a una agresión hipóxico-isquémica más grave, se asocia a una disminución mayor del gasto cardiaco independientemente de la temperatura (Shegal A et al. 2012) por lo que se podría especular que existen otros mecanismos implicados en la disminución del gasto durante la hipotermia más allá del descenso de la frecuencia cardiaca, tales como la presencia de disfunción miocárdica sistólica y/o diastólica.

En resumen, nuestros resultados indican que durante el tratamiento con hipotermia existió una disminución del gasto cardiaco que no repercutió en el flujo en vena cava superior, bien sea por una distribución preferencial del gasto cardiaco hacia el cerebro (poco probable dado que la velocidad de flujo sanguíneo cerebral se encuentra disminuida) o por una falta de validez de la medida ecográfica en este contexto.

4.4 Volumen latido.

En nuestro estudio no se observaron diferencias en cuanto al volumen latido respecto al grupo control. La literatura describe que el volumen latido durante la hipotermia puede aumentar, disminuir o permanecer invariable y que ésto probablemente sea debido a una combinación entre el grado de hipotermia empleado, el régimen anestésico y el uso o no de inotrópicos (Wood T et al. 2015). En nuestro trabajo 7/13 pacientes del grupo HIHT precisaban tratamiento inotrópico, lo que podría modificar al menos en parte la validez de la medida.

En el modelo experimental, en cambio, en que se controlaron factores de confusión como temperatura, régimen anestésico y tratamiento inotrópico, tampoco se observaron diferencias en cuanto al volumen latido durante la hipotermia respecto a los animales que permanecieron en normotermia.

El volumen latido, por tanto, se mantuvo invariable durante la hipotermia terapéutica probablemente en relación a una función sistólica conservada; observación que concuerda con estudios previos (Zhou WH et al. 2003, Czernik C et al. 2013).

Sí encontramos sin embargo, un descenso significativo del volumen latido respecto a los valores basales tras la hipoxia-isquemia, que probablemente, se encuentre en relación al incremento paralelo que se observa en la frecuencia cardiaca y que compromete el volumen telediastólico al acortar la duración de la diástole.

4.5 Función sistólica del ventrículo izquierdo.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en la fracción de acortamiento (FA) entre el grupo HIHT y los controles sanos. Tampoco en el modelo animal la hipotermia produjo modificaciones significativas de la fracción de acortamiento ni la fracción de eyección respecto a la normotermia. Estos datos concuerdan con trabajos previos que demuestran una función sistólica conservada durante la hipotermia terapéutica tanto en animales como en humanos (Zhou WH et al. 2003, Czernik C et al. 2013, Kerans V et al. 2015).

En el recién nacido sometido a hipoxia-isquemia se ha descrito una disminución gradual de la FA, mayor a mayor grado de asfixia (Barberi I et al. 1999, Costa S et al. 2007, Sehgal et al. 2013), pero este extremo no se ha descrito para la hipotermia terapéutica. Estudios en modelos animales adultos sometidos a hipotermia, sin hipoxia-isquemia (Kerans V et al. 2015) describen también una función sistólica conservada. Se plantea entonces la hipótesis de que la disfunción sistólica sea secundaria a la hipoxia-isquemia, y que la hipotermia terapéutica tuviera un efecto protector sobre la contractilidad del ventrículo izquierdo. En este sentido, llama la atención que la hipoxia-isquemia no produjera modificaciones en la función sistólica en los animales, hecho que podría explicarse por un daño hipóxico-isquémico menos grave en el modelo. Por otro lado, se sabe, experimentalmente, que la hipotermia moderada aumenta la contractilidad cardiaca debido a un

incremento de la sensibilidad miofibrilar al calcio intracelular, hecho que sólo ocurre si se permite un descenso fisiológico de la frecuencia cardiaca (Lewis ME et al. 2002). En la misma línea Liu et al. (Liu X et al. 2011) describen en un modelo de hipoxia-isquemia en cerdos recién nacidos una reducción de los niveles de cTnI y de lesiones isquémicas en la histología cardiaca en el grupo tratado con hipotermia. Se desconoce si este supuesto efecto cardioprotector ocurre también en humanos y más concretamente en recién nacidos aunque ya algunos estudios refieren un descenso de las cifras de BNP durante la hipotermia terapéutica sugiriendo un efecto beneficioso de la misma sobre la función cardiaca (Vijlbrieff DC et al. 2012).

Recientemente se han incorporado a la ecocardiografía neonatal nuevas herramientas como “speckle tracking” que parecen más sensibles que la ecocardiografía convencional en la detección de disfunción miocárdica leve-moderada (Nestaas E et al. 2011, Czernik C et al. 2013, Sehgal A et al. 2013). Su uso en la práctica clínica parece prometedor pero se precisan más estudios para determinar rangos de normalidad en población neonatal y su utilidad en concreto en la evaluación del compromiso cardiovascular durante la hipotermia terapéutica.

4.6 Función sistólica del ventrículo derecho.

El estudio de la función del ventrículo derecho, especialmente en el recién nacido, ha estado limitado durante años debido a que su forma y posición hacen que técnicamente sea difícil evaluarlo.

Recientemente el índice TAPSE (tricuspid anular plane systolic excursión) se ha descrito como un parámetro ecocardiográfico fácilmente reproducible y con alta especificidad y valor predictivo negativo para detectar alteraciones en la función sistólica del ventrículo derecho en adultos (Ghio S et al. 2000, Meluzin J et al. 2003, Lang RM et al. 2005). Algunos estudios han demostrado incluso una correlación significativa entre el TAPSE y la fracción de eyección del ventrículo derecho determinada mediante resonancia magnética (Chrustowicz A et al. 2010). Su valor no se modifica con la frecuencia cardiaca, lo que lo hace aplicable a la población neonatal, de manera que las guías de práctica clínica de ecocardiografía funcional recomiendan cuantificarlo en la evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho (Mertens L et al. 2011). Sin embargo, es un parámetro dependiente del tamaño del corazón, por lo que varía con el crecimiento, habiéndose descrito ya valores normales de referencia en recién nacidos entre 25 y 41 semanas de edad gestacional (Koestenberger M et al. 2011).

En nuestro estudio los valores del índice TAPSE fueron inferiores a los descritos como rango de normalidad para la media de edad gestacional de los grupos HIHT y CTL, pero no encontramos diferencias estadísticamente

significativas entre ellos. Así, de acuerdo a nuestros datos, la función sistólica del ventrículo derecho se encontró preservada durante el tratamiento con hipotermia.

La función sistólica del ventrículo derecho no se estudió en el modelo experimental, debido a que el valor del TAPSE, aún siendo técnicamente posible medirlo en los animales, no resultaba reproducible entre observadores.

4.7 Función miocárdica global.

En este contexto de función sistólica conservada durante la hipotermia terapéutica es posible que la causa del bajo gasto, a igual frecuencia cardiaca, sea la presencia de disfunción diastólica.

Las medidas ecográficas que habitualmente se emplean para evaluar la función diastólica en el adulto (ratio E/A) no son útiles en el recién nacido, en el que típicamente la onda E es de menor velocidad que la onda A a nivel tricuspídeo y son prácticamente iguales a nivel mitral al nacimiento. El índice Tei sólo podría, en cambio, ser de utilidad. Se trata de un índice de función miocárdica independiente de la FC, PA y que no se basa en medidas geométricas. Combina el tiempo de contracción y de relajación isovolumétrica y permite evaluar la función miocárdica global, tanto sistólica como diastólica (Tei C et al. 1995, Ichihashi K et al. 2005, Murase M et al. 2009). En nuestros pacientes encontramos una prolongación significativa del

Índice Tei de ambos ventrículos respecto a los controles sanos, de forma que en presencia de una función sistólica conservada, el incremento del índice Tei podría indicar disfunción diastólica. Ichihashi et al. (Ichihashi K et al. 2005) observaron un aumento del índice Tei en recién nacidos pretérmino con asfixia leve comparados con controles no asfícticos. Sin embargo esto no se había descrito en recién nacidos con EHI durante hipotermia terapéutica corporal total.

Igual que ocurre en los recién nacidos, encontramos en el modelo animal un incremento significativo del índice Tei tanto del ventrículo derecho como del izquierdo, en el grupo sometido a hipotermia respecto al que permaneció en normotermia. Espinoza et al. (Espinoza A et al. 2013) encontraron, en un modelo experimental, que la reducción de la temperatura corporal en 5°C se asociaba a una reducción espontánea de la frecuencia cardíaca con mantenimiento del volumen latido, a menos que la frecuencia cardíaca se incrementase artificialmente con un marcapasos a 100 latidos por minuto, en cuyo caso el volumen latido caía, sugiriendo un compromiso diastólico que pasa inadvertido por la reducción de la frecuencia cardíaca que tiene lugar durante la hipotermia.

La presencia de disfunción diastólica en el contexto de la hipotermia terapéutica es un concepto relativamente novedoso en el recién nacido que ha sido por el momento poco estudiado. Los datos disponibles proceden de

población adulta, donde la hipotermia se emplea en otros escenarios clínicos, y se centran en el estudio del ventrículo izquierdo empleando índices como decimos poco aplicables al neonato (Filseth OM et al. 2010, Post H et al. 2010). La función diastólica de ventrículo derecho, en cambio, aún siendo de crucial importancia para el recién nacido durante el periodo de transición, no se encuentra bien descrita durante la hipotermia.

Estudios experimentales recientes sobre función miocárdica izquierda (Kerans V et al. 2015) apuntan a que la hipotermia enlentece la velocidad de contracción, hecho que se ve compensado por una prolongación de la duración de la sístole lo que permite que se mantenga el volumen latido y se preserve la función sistólica como observamos en nuestra serie.

Sin embargo, se observa también un enlentecimiento en la velocidad de relajación. Esto condiciona una disminución relativa de la duración de la diástole que compromete el llenado ventricular, hecho que se agrava si se incrementa la frecuencia cardíaca (Espinoza A et al. 2013).

La disfunción diastólica podría entonces pasar desapercibida a frecuencias cardíacas bajas como las que determina la hipotermia, salvo que se realice un estudio ecocardiográfico. El índice Tei podría ser útil en este sentido permitiendo evaluar no sólo función sistólica sino también diastólica en ambos ventrículos (Tei C et al. 1995, Ichihashi K et al. 2005, Murase M et al. 2009). Estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con fármacos

lusitropos que mejoren la relajación miocárdica. En este contexto la milrinona ha demostrado en modelos de experimentación animal mejorar el gasto cardiaco y la perfusión renal e intestinal (Joynt C et al. 2008).

Observamos que tras la hipoxia-isquemia el índice Tei no se modificó respecto a valores basales, comportándose del mismo modo que la presión arterial media y las fracciones de eyección y acortamiento, probablemente en relación todo ello a las características del daño hipoxico-isquémico en el modelo.

4.8 Hipertensión pulmonar.

En nuestros pacientes se observó la presencia de signos ecográficos de hipertensión pulmonar, que no se vieron en los controles sanos; sin embargo, sólo uno de ellos precisó tratamiento con óxido nítrico inhalado.

Se ha descrito que las resistencias vasculares pulmonares podrían incrementarse durante la hipotermia hasta en un 48% respecto a su nivel basal (Thorensen M et al. 2000 ,Zayek M et al. 2002). Sin embargo, metaanálisis recientes no muestran un aumento significativo de la incidencia de hipertensión pulmonar persistente o del uso de óxido nítrico inhalado en recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica (Jacobs SE et al. 2013).

En el modelo animal, tras la hipoxia-isquemia encontramos signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar sin diferencias entre grupos tras

la hipotermia, lo que sugiere que la hipertensión pulmonar se relaciona con la hipoxia-isquemia y no con la hipotermia de acuerdo a la literatura mencionada.

Al tratarse de formas en su mayoría leve-moderadas, la traducción clínica es escasa y podrían pasar desapercibidas si no se realiza control ecográfico.

4.9 Recalentamiento.

El recalentamiento es una etapa crítica, especialmente en los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica grave, en que puede producirse un desajuste entre el aporte y el consumo energético cerebral (Van del Linden J et al. 1989, Morray JP et al. 1990). Con el aumento de la temperatura se incrementa el consumo cerebral de oxígeno y glucosa; sin embargo tiene lugar también una vasodilatación periférica que puede condicionar hipovolemia relativa e hipotensión arterial. Medir el gasto cardiaco es especialmente relevante en este contexto ya que si el aumento en las necesidades metabólicas, no se acompaña de un aumento paralelo del flujo sanguíneo cerebral hay riesgo de convulsiones que podrían incrementar el daño neurológico (Wirrel EC et al. 2001, Thorensen M. 2008).

Nuestros datos indican que tras el recalentamiento todos los parámetros de monitorización hemodinámica retornaron a la normalidad, con valores similares a los que presentaban los controles sanos. Inmediatamente tras el

recalentamiento, encontramos en nuestra muestra un incremento significativo de la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

También aumentaron de forma significativa el flujo en vena cava superior y los índices cardiacos izquierdo y derecho y lo hicieron no sólo a expensas del aumento de frecuencia cardiaca sino también al incremento en el volumen latido. El incremento del volumen latido, junto con el retorno a la normalidad de los índices Tei de ambos ventrículos tras el recalentamiento, apoyaría la hipótesis sobre la disfunción diastólica que ocurre durante la hipotermia y que pasaría desapercibida con la monitorización hemodinámica habitual. La función sistólica en cambio permaneció invariable tanto durante la hipotermia como tras el recalentamiento sin encontrar modificaciones en la FE, FA o TAPSE. La desaparición de los signos ecográficos de hipertensión pulmonar sugieren que la hipotermia originó un aumento leve-moderado de las resistencias vasculares pulmonares, que revirtió tras el recalentamiento y que podría infradiagnosticarse si se prescindiera de la ecocardiografía en la valoración hemodinámica de estos pacientes.

En modelos animales se ha observado tras el recalentamiento un grado variable de disfunción sistólica izquierda (Kindratiev TV et al. 2008, Filseth OM et al. 2010). Este extremo, sin embargo, no se ha descrito en los recién nacidos humanos, ya que estudios previos amplios han demostrado, como en

el nuestro, la normalización de los parámetros hemodinámicos al cesar la hipotermia (Gebauer CM et al. 2006, Thorensen M et al. 2000).

5. UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL PARA IDENTIFICAR EL COMPROMISO HEMODINÁMICO DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA .

Como ya se ha comentado previamente, el daño miocárdico y el compromiso cardiovascular secundario aumentan la mortalidad y la morbilidad del paciente con EHI (Kanik E et al. 2009, Armstrong K et al. 2012, Sweetman D et al. 2012).

Entre otras circunstancias, la disfunción cardiovascular repercute en la hemodinámica cerebral y así ocurre en nuestra serie, donde observamos una reducción en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (tanto picosistólica como telediastólica), lo que indica una disminución de la perfusión cerebral en estos pacientes. Es lógico deducir que la identificación precoz de esta situación de bajo gasto y un adecuado tratamiento podrían tener por tanto una repercusión positiva sobre la evolución neurológica a largo plazo de estos pacientes.

Los resultados de nuestro trabajo apoyan la sugerencia de que la ecocardiografía funcional sería una herramienta indispensable e insustituible para una valoración precisa del gasto cardíaco en estas circunstancias. Ya ha

sido bien descrito que en el recién nacido el estudio ecocardiográfico de acuerdo al protocolo empleado en nuestro estudio es un método válido para estimar el gasto cardiaco (Alverson DC et al. 1982, Alverson DC et al. 1984, Hudson I et al. 1990). Del mismo modo, en el modelo experimental encontramos que el índice cardiaco derecho (RVO) presentaba una correlación estadísticamente significativa con la medida invasiva del gasto cardiaco, y por tanto demostró ser un parámetro útil para la estimación del mismo en lechones.

Sin embargo cuando comparamos el gasto cardiaco medido ecográficamente (FVCS, LVO, RVO) con los parámetros de monitorización hemodinámica que se emplean rutinariamente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (PAM, cTnI, SrO₂), no encontramos correlación, hecho que se confirmó en el modelo experimental.

5.1 Presión arterial.

Generalmente se asume que una presión arterial normal es indicativa de un gasto cardiaco normal y, por tanto, un flujo sanguíneo cerebral adecuado; sin embargo diversos estudios han demostrado que la relación entre la presión arterial y el gasto cardiaco no es lineal debido a la variación en las resistencias vasculares periféricas, especialmente en el recién nacido crítico (Kluckow M et al. 1996, Kluckow M. 2005, Kluckow M. 2011, Kluckow M.

2014). Esto hace que el recién nacido asfíctico pueda presentar una presión arterial sistémica normal pero deterioro de la función miocárdica y por tanto bajo gasto sistémico y bajo flujo cerebral que pasarían inadvertidos si sólo atendiésemos a la presión arterial.

5.2 Troponina cardiaca I.

Los niveles elevados de cTnI son un buen marcador de daño miocárdico agudo en el recién nacido con altos valores predictivos, pero su utilidad en la estimación del gasto cardiaco en el recién nacido asfíctico durante el tratamiento con hipotermia no está clara. Sehgal et al. (Sehgal et al 2012) encontraron correlación entre los niveles de troponina y el gasto cardiaco sistémico (LVO) en los pacientes hipotérmicos. En nuestros datos, si bien la elevación de cTnI fue constante en todos los pacientes, no observamos correlación entre las cifras de cTnI y el grado de alteración del gasto cardiaco en la ecografía.

5.3 Saturación regional de oxígeno.

La monitorización de la rSO₂ cerebral y somática mediante tecnología NIRS permite evaluar de forma no invasiva y continua la oxigenación y quizá también la perfusión tisular (Shellhaas RA et al. 2013). Se trata de una

variable compleja, directamente proporcional al flujo sanguíneo cerebral y a la concentración de hemoglobina, que se ve influenciada además por la saturación arterial de oxígeno, la presión parcial de CO₂, el consumo metabólico local y en mayor o menor medida por el volumen sanguíneo cerebral y la presión arterial media (Banaji M et al. 2008, Tina L et al. 2009, Tisdall MM et al. 2009, Roche-Labarbe N et al. 2010). La interpretación de la rSO₂ en situaciones de disminución del gasto metabólico como la hipotermia terapéutica es, sin embargo, controvertida (Toet MC et al. 2006, Ancora G et al. 2009, Gucuyerner K et al. 2011, Ancora G et al. 2013, Shellhaas RA et al. 2013, Dehaes M et al. 2014, Wintermark P et al. 2014, Sood BG et al. 2015). La disminución de la temperatura enlentece el metabolismo de tal forma que la extracción de oxígeno es menor. En este escenario, la rSO₂ no distinguiría entre aquellos pacientes que tienen adecuadamente enlentecido el metabolismo por la hipotermia de aquellos en los que no se produce extracción de oxígeno por el daño tisular. Esto explicaría la ausencia de correlación entre la rSO₂ y las medidas ecográficas de gasto cardiaco de forma que ni la rSO₂ cerebral ni la somática permitieron identificar el bajo gasto cardiaco durante la hipotermia terapéutica en nuestro estudio.

Trabajos previos han demostrado que el recién nacido que desarrolla daño cerebral hipóxico-isquémico a pesar del tratamiento con hipotermia presenta

hipoperfusión seguida de hiperaflujo durante el tratamiento en las regiones cerebrales en las que después se confirma el daño (Wintermark P et al. 2011). Estos pacientes se benefician menos de la hipotermia y tienen un peor pronóstico neurológico. En este contexto la ecocardiografía sería la herramienta que permitiría identificar precozmente el bajo gasto y la hipoperfusión cerebral y quizás instaurar medidas terapéuticas que evitasen el daño por reperfusión.

Limitaciones

Este trabajo presenta ciertas limitaciones. Por un lado el tamaño muestral es pequeño. Además, dado el carácter observacional de la investigación clínica, no se puede excluir que al menos parte de las medidas hemodinámicas puedan estar modificadas por otros aspectos del cuidado intensivo neonatal. En lo que respecta al modelo experimental, el episodio hipóxico-isquémico difiere de lo que ocurre en la realidad clínica, ya que si bien la hipoxia es global, la isquemia no lo es. Finalmente, la precisión de las medidas ecocardiográficas en el cerdo recién nacido, aún observándose correlación con las medidas invasivas, podría verse parcialmente afectada por sus particularidades anatómicas y las características técnicas del equipo ecográfico empleado.

VIII. CONCLUSIONES

La hipotermia corporal total como tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica induce por sí misma bradicardia sinusal con función sistólica conservada.

La hipotensión arterial y el aumento de las resistencias vasculares pulmonares que aparecen en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal son atribuibles a la agresión por hipoxia-isquemia pero no a la hipotermia terapéutica.

La hipotermia corporal total condiciona una disminución del gasto cardiaco sin repercusión en el flujo en vena cava superior.

La disminución del gasto cardiaco observada durante la hipotermia terapéutica no es atribuible exclusivamente a la disminución de la frecuencia cardiaca.

La hipotermia corporal total produce un patrón ecocardiográfico de afectación de la función miocárdica global en ambos ventrículos que en presencia de una función sistólica conservada sugiere disfunción diastólica.

CONCLUSIONES

La disminución del gasto cardiaco durante la hipotermia corporal total se acompaña de disminución en las velocidades de flujo cerebral.

La ecocardiografía funcional permite identificar el compromiso cardiovascular que presenta el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica durante el tratamiento con hipotermia y que pasaría desapercibido con otras herramientas diagnósticas.

Síntesis final

El compromiso cardiovascular que presenta el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica durante el tratamiento con hipotermia es atribuible sólo parcialmente a la propia hipoxia-isquemia. La hipotermia terapéutica condiciona alteraciones hemodinámicas más allá de la disminución de la frecuencia cardíaca que podrían no ser fisiológicas y que precisan de la ecocardiografía funcional para su diagnóstico.

Son necesarios estudios que determinen si el diagnóstico precoz y el tratamiento de la disfunción hemodinámica observada modifican el pronóstico de estos pacientes.

IX. BIBLIOGRAFIA

- Aggarwal S, Stockmann PT, Klein MD, Natarajan G. The right ventricular systolic to diastolic duration ratio: a predictor of severity of congenital diaphragmatic hernia? *Acta Paediatrica* 2011;100:1315-1318.
- Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, McCrindle BW, Reyes JT, Friedberg MK. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;106:430-436.
- Alvarez FJ, Lafuente H, Rey-Santano MC, Mielgo VE, Gastiasoro E, Rueda M, Pertwee RG, Castillo AI, Romero J, Martínez-Orgado J. Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr Res* 2008;64:653-8.
- Alverson DC, Eldridge M, Dillon T, Yabek SM, Berman W Jr. Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr* 1982;101:46-50.
- Alverson DC, Eldridge MW, Johnson JD, Aldrich M, Angelus P, Berman W Jr. Noninvasive measurement of cardiac output in healthy preterm and term newborn infants. *Am J Perinatol* 1984;1:148-51.

- Ancora G, Maranella E, Locatelli C, Pierantoni L, Faldella G. Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. *Brain Dev* 2009;31:442-444.
- Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, Savini S, Faldella G. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain Dev* 2013;35:26-31.
- Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 2012;97:372-5.
- Arruza L, Corredera A. Ecocardiografía funcional en neonatología. *An Pediatr Contin* 2014;12:78-84.
- Arruza L, Pazos MR, Mohammed N, Escribano N, Lafuente H, Santos M, Alvarez-Díaz FJ, Martínez-Orgado J. Hypoxic-ischemic brain damage induces distant inflammatory lung injury in newborn piglets. *Pediatr Res* 2015. doi: 10.1038/pr.2015.87.

- Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, Whitelaw A; TOBY Study Group. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2008;8:17.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
- Banaji M, Mallet A, Elwell CE, Nicholls P, Cooper CE. A model of brain circulation and metabolism: NIRS signal changes during physiological challenges. *PLoS Comput Biol* 2008;4; e1000212.
- Barberi I, Calabrò MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, Bertuccio G, Consolo S. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *Eur J Pediatr* 1999;158:742-7.
- Battin MR, Thoresen M, Robinson E, Polin RA, Edwards AD, Gunn AJ; Cool Cap Trial Group. Does head cooling with mild systemic hypothermia affect requirement for blood pressure support? *Pediatrics* 2009;123:1031-6.

- Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol* 2007;24:107-15.
- Bocking AD, Gagnon R, White SE, Homan J, Milne KM, Richardson BS. Circulatory responses to prolonged hypoxemia in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1418-24.
- Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, Cheah FC, Fadzil YJ, Abdul-Aziz BB, Ismail Z. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J Paediatr Child Health* 2005;41:331-7.
- Cavallaro G, Filippi L, Raffaelli G, Cristofori G, Schena F, Agazzani E, Amodeo I, Griggio A, Boccacci S, Fiorini P, Mosca F. Heart Rate and Arterial Pressure Changes during Whole-Body Deep Hypothermia. *ISRN Pediatr.* 2013;2013:140213.
- CDC. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss and vision impairment – United States 2003. *MMWR* 2004;53:57-59.
- Chan PH, Schmidley JW, Fishman RA, Longar SM. Brain injury, edema and vascular permeability changes induced by oxygen-derived free radicals. *Neurology* 1984;34:315-20.

- Chrustowicz A, Gackowski A, El-Massri N, Sadowski J, Piwowarska W. Preoperative right ventricular function in patients with organic mitral regurgitation. *Echocardiography* 2010;27:282-5.
- Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1469-70.
- Cordero L, Timan CJ, Waters HH, Sachs LA. Mean arterial pressures during the first 24 hours of life in < or =600 gram birth weight infants. *J Perinatol* 2002;22:348-53.
- Corredera A, Rodríguez MJ, Arévalo P, Llorente B, Moro M, Arruza L. Functional echocardiography in neonatal intensive care: 1 year experience in a unit in Spain. *An Pediatr* 2014;81:167-73.
- Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, Romagnoli C. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr* 2007;96:181-4.
- Covino BG, D'Amato HE. Mechanism of ventricular fibrillation in hypothermia. *Circ Res* 1962;10:148-55.

- Czernik C, Rhode S, Helfer S, Schmalisch G, Bühner C. Left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by 2-D speckle tracking echocardiography in neonates during whole-body hypothermia. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:1343-9.
- Dehaes M, Aggarwal A, Lin PY, Rosa Fortuno C, Fenoglio A, Roche-Labarbe N, Soul JS, Franceschini MA, Grant PE. Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:87-94.
- Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol* 2007;27:469-78.
- Deshpande SA, Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:15-20.
- Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014; 41:161-175.
- El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:320-4.

- El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:50-60.
- El-Khuffash A, Herbozo C, Jain A, Lapointe A, McNamara PJ. Targeted neonatal echocardiography (TnECHO) service in a Canadian neonatal intensive care unit: a 4-year experience. *J Perinatol* 2013;33:687-90.
- Espinoza A, Kerans V, Opdahl A, Skulstad H, Halvorsen PS, Bugge JF, Fosse E, Edvardsen T. Effects of therapeutic hypothermia on left ventricular function assessed by ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1353-1363.
- Evans N, Kluckow M, Currie A. Range of echocardiographic findings in term neonates with high oxygen requirements. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:105-11.
- Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gyencol* 2014;123:896-901.
- Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol* 2009; 36: 835-858.

- Ficial B, Finnemore AE, Cox DJ, Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Ekitzidou G, Hajnal JV, Edwards AD, Groves AM. Validation study of the accuracy of echocardiographic measurements of systemic blood flow volume in newborn infants. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1365-71.
- Filseth MO, How OJ, Kondratiev T, Gamst TM, Tveita T. Post-hypothermic cardiac left ventricular systolic dysfunction after rewarming in an intact pig model. *Critical Care* 2010;14:R211.
- Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, Raff H, Beattie C. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995;82:83-93.
- Frank SM, Satitpunwaycha P, Bruce SR, Herscovitch P, Goldstein DS. Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clin Sci* 2003;104:503-8.
- Fugelseth D, Satas S, Runde M, Hågå P, Thoresen M. Cardiac function and morphology studied by two-dimensional Doppler echocardiography in unsedated newborn pigs. *Exp Physiol* 1999;84:69-78.

- Gebauer CM, Knuepfer M, Robel-Tilling E, Pulzer F, Vogtmann C. Hemodynamics among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during whole-body hypothermia and passive rewarming. *Pediatrics* 2006;117:843-850.
- Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-42.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663-70.
- Graham EM, Sheldon RA, Flock DL, Ferriero DM, Martin LJ, O'Riordan DP, et al. Neonatal mice lacking functional Fas death receptors are resistant to hypoxic- ischemic brain injury. *Neurobiol Dis* 2004;17:89-98.

- Grant PE, Roche-Labarbe N, Surova A, Themelis G, Selb J, Warren EK, Krishnamoorthy KS, Boas DA, Franceschini MA. Increased cerebral blood volume and oxygen consumption in neonatal brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:1704-13.
- Greisen G, Leung T, Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011;369:4440-51.
- Groenendaal F, Brouwer AJ. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Hum Dev* 2009;85:73-6.
- Gucuyener K, Beken S, Ergenekon E, Soysal S, Hirfanoglu I, Turan O, Unal S, Altuntas N, Kazanci E, Kulali F, Koc E, Turkyilmaz C, Onal E, Atalay Y. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. *Brain Dev* 2012;34:280-286.
- Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, Gunn AJ; CoolCap Trial Group. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71:205-9.

- Güneş T, Oztürk MA, Köklü SM, Narin N, Köklü E. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr* 2005;94:1638-43.
- Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102:885-92.
- Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;99:688-91.
- Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003;102:628-36.
- Harabor A, Soraisham AS. Utility of Targeted Neonatal Echocardiography in the Management of Neonatal Illness. *J Ultrasound Med* 2015;34:1259-63.
- Hochwald O, Jabr M, Osiovič H, Miller SP, McNamara PJ, Lavoie PM. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2014;164:999-1004.

- Horan M, Edwards AD, Firmin RK, Ablett T, Rawson H, Field D. The effect of temperature on the QTc interval in the newborn infant receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Early Hum Dev* 2007;83:217-23.
- Huang CH, Chen HW, Tsai MS, Hsu CY, Peng RH, Wang TD, Chang WT, Chen WJ. Antiapoptotic cardioprotective effect of hypothermia treatment against oxidative stress injuries. *Acad Emerg Med* 2009;16:872-80.
- Hudson I, Houston A, Aitchison T, Holland B, Turner T. Reproducibility of measurements of cardiac output in newborn infants by Doppler ultrasound. *Arch Dis Child* 1990;65:15-9.
- Ichihashi K, Yada Y, Takahashi N, Honma Y, Momoi M. Utility of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns. *J Perinat Med* 2005;33:549-52.
- Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003311.

- 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.
- Joynt C, Bigam DL, Charrois G, Jewell LD, Korbitt G, Cheung PY. Dose-response effects of milrinone on hemodynamics of newborn pigs with hypoxia-reoxygenation. *Intensive Care Med* 2008;34:1321-9.
- Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dorak C, Dogrusoz B, Kanik A, Yaprak I. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal neonatal Med* 2009;22:239-42.
- Kasdorf E, Perlman JM. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury. *Pediatr Neurol.* 2013;49:8-14.
- Kasdorf E, Perlman JM. Strategies to prevent reperfusion injury to the brain following intrapartum hypoxia-ischemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:379-84.
- Kerans V, Espinoza A, Skulstad H, Halvorsen PS, Edvardsen T, Bugge JF. Systolic left ventricular function is preserved during therapeutic hypothermia, also during increases in heart rate with impaired diastolic filling. *Intensive Care Med Exp* 2015;3:41.

- Kitamura Y, Nomura M, Shima H, Kuwana N, Kuramitsu T, Chang CC, Bando K, Shibata L, Nishikawa H. Acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome following subarachnoid haemorrhage: a survey by the Shonan Neurosurgical Association. *Neurol Med Chir* 2010; 50: 456-460.
- Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996;129:506-12.
- Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:182-7.
- Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005;81:429-37.
- Kluckow M, Seri I, Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. *J Pediatr* 2007;150:125-30.
- Kluckow M. Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr* 2011;158:e13-8.

- Kluckow M. Use of ultrasound in the haemodynamic assessment of the sick neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:332-7.
- Kobayashi M, Ohizumi Y, Yasumoto T. The mechanism of action of maitotoxin in relation to Ca²⁺ movements in guinea-pig and rat cardiac muscles. *Br J Pharmacol* 1985;86:385-91.
- Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.
- Kondratiev VT, Wold RM, Aasum E, Tveita T. Myocardial mechanical dysfunction and calcium overload following rewarming from experimental hypothermia in vivo. *Cryobiology* 2008;56:15-21.
- Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Urlesberger B, Raith W, Avian A, Halb V, Cvirn G, Fritsch P, Gamillscheg A. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology* 2011;100:85-92.
- Kumagai T, Higuchi R, Higa A, Tsuno Y, Hiramatsu C, Sugimoto T, Booka M, Okutani T, Yoshikawa N. Correlation between echocardiographic superior vena cava flow and short-term outcome in infants with asphyxia. *Early Hum Dev* 2013;89:307-10.

- Kurth CD, McCann JC, Wu J, Miles L, Loepke AW. Cerebral oxygen saturation-time threshold for hypoxic-ischemic injury in piglets. *Anesth Analg* 2009;108:1268-77.
- Lafuente H, Alvarez FJ, Pazos MR, Alvarez A, Rey-Santano MC, Mielgo V, Murgia-Esteve X, Hilario E, Martinez-Orgado J. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs. *Pediatr Res* 2011;70:272-7.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.

- Lasky RE, Parikh NA, Williams AL, Padhye NS, Shankaran S. Changes in the PQRST intervals and heart rate variability associated with rewarming in two newborns undergoing hypothermia therapy. *Neonatology* 2009;96:93-5.
- Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Van Marter LJ, Bednarek F, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics* 2007;119:273-80.
- LeFlore JL, Engle WD. Capillary refill time is an unreliable indicator of cardiovascular status in term neonates. *Adv Neonatal Care* 2005;5:147-54.
- Leonard PA, Beattie TF. Is measurement of capillary refill time useful as part of the initial assessment of children? *Eur J Emerg Med* 2004;11:158-63.
- Lewin J, Maconochie I. Capillary refill time in adults. *Emerg Med J*. 2008;25:325-6.
- Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN, Coote J, Bonser RS. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:102-8.

- Lista G, Pogliani L, Fontana P, Castoldi F, Compagnoni G. Cardiovascular and respiratory status in mechanically ventilated asphyxiated term infants: comparison between hypothermic and control group. *Acta Biomed* 2004;75:107-13.
- Liu J, Li J, Gu M. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2007;53:44-8.
- Liu X, Tooley J, Løberg EM, Suleiman MS, Thoresen M. Immediate hypothermia reduces cardiac troponin I after hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn pigs. *Pediatr Res* 2011;70:352-6.
- Marin T, Moore J. Understanding near-infrared spectroscopy. *Adv Neonatal Care* 2011;11:382-8.
- Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1995;127:786-93.
- Martínez Orgado J. Estrategias de neuroprotección en el recién nacido. *An Pediatr Cont* 2014;12:85-89.

- Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, Edwards AD, Townsend JP, Stewart AL, Wyatt JS. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:110-5.
- Meluzín J, Spinarová L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejčí J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:262-71.
- Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW; Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE); European Association of Echocardiography (EAE); Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:715-36.
- Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987;62:1068-9.
- Moran M, Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Cerebral tissue oxygenation index and superior vena cava blood flow in the very low birth weight infant. *Acta Paediatr* 2009;98:43-6.

- Morray JP, Pavlin EG. Oxygen delivery and consumption during hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology* 1990;72:510-6.
- Murase M, Ishida A, Morisawa T. Left and right ventricular myocardial performance index (Tei index) in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol* 2009;30:928-35.
- Nestaas E, Støylen A, Brunvand L, Fugelseth D. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional shortening for assessing the reduced myocardial function in asphyxiated neonates. *Cardiol Young* 2011;21:1-7.
- Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999;26:981-96.
- Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002;140:183-91.
- Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:168-73.

- Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger I. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics* 2007;120:372-80.
- Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, Santos M, Martínez E, Moreno E, Valdizan E, Romero J, Pazos A, Franco R, Hillard CJ, Alvarez F, Martínez-Orgado J. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT1A and CB2 receptors. *Neuropharmacology* 2013;71:282-291.
- Peeters LL, Sheldon RE, Jones MD, et al. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:637-46.
- Pellicer A, Bravo M del C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:42-9.
- Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis of Child* 1989; 143: 617-620.
- Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;117:S28-33.

- Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, Schöndube FW, Pieske B. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol* 2010;199:43-52.
- Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:1297-304.
- Roche-Labarbe N, Carp SA, Surova A, Patel M, Boas DA, Grant PE, Franceschini MA. Noninvasive optical measures of CBV, StO₂, CBF index and rCMRO₂ in human premature neonates' brains in the first six weeks of life. *Hum Brain Mapp* 2010;31:341-352.
- Roelfsema V, Bennet L, George S, Wu D, Guan J, Veerman M et al. The window of opportunity for cerebral hypothermia and white matter injury after cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:877-86.
- Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefèvre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993;69:59-63.

- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976;33:696-705.
- Schiffmann H, Gleiss J, von Hirscheidt A, Schröder T, Kahles H, Hellige G. Effects of epinephrine on the myocardial performance and haemodynamics of the isolated rat heart during moderate hypothermia--importance of calcium homeostasis. Resuscitation 2001;50:309-17.
- Sehgal A, Wong F, Mehta S. Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. Eur J Pediatr 2012;171:1511-1517.
- Sehgal A, Wong F, Menahem S. Speckle tracking derived strain in infants with severe perinatal asphyxia: a comparative case control study. Cardiovasc Ultrasound 2013;11:34.
- Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:152-155.
- Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med 2010;15:238-46.

- Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev* 2004;80:125-141.
- Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev* 1991; 25: 135-48.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finan NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; 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.
- Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Walsh M, Goldberg RN, Higgins RD, Das A; NICHD Neonatal Research Network. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;122:791-8.
- Shankaran S. Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection. *Clin Perinatol*. 2012;39:919-29.

- Shankaran S. Outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with hypothermia. *Clin Perinatol* 2014;41:149-159.
- Sheldon RE, Peeters LL, Jones MD Jr, Makowski EL, Meschia G. Redistribution of cardiac output and oxygen delivery in the hypoxemic fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1071-8.
- Shellhaas RA, Thelen BJ, Bapuraj JR, Burns JW, Swenson AW, Christensen MK, Wiggins SA, Barks JDE. Limited short-term prognostic utility of cerebral NIRS during neonatal therapeutic hyothermia. *Neurology* 2013;81:249-255.
- Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R; neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010;126:771-8.
- Singh Y, Gupta S, Groves AM, Gandhi A, Thomson J, Qureshi S, Simpson JM. Expert consensus statement 'Neonatologist-performed Echocardiography (NoPE)'-training and accreditation in UK. *Eur J Pediatr* 2015 Sep 12. [Epub ahead of print].
- Soleymani S, Borzage M, Seri I. Hemodynamic monitoring in neonates: advances and challenges. *J Perinatol* 2010;30:S38-45.

- Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:164-72.
- Soul JS, du Plessis AJ. New technologies in pediatric neurology. Near-infrared spectroscopy. *Semin Pediatr Neurol* 1999;6:101-10.
- Stola A, Perlman J. Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:424-431.
- Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, Molloy EJ. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. *Acta Paediatr* 2012;101:338-43.
- Tapia-Rombo CA, Carpio-Hernández JC, Salazar-Acuña AH, Alvarez-Vázquez E, Mendoza-Zanella RM, Pérez-Olea V, Rosas-Fernández C. Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. *Arch Med Res* 2000;31:377-83.
- Tatsumi T, Matoba S, Kawahara A, Keira N, Shiraishi J, Akashi K, et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1338-46.

- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-- a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
- Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;99.106:92.
- Thorensen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: Adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008;35:749-63.
- Tichauer KM, Wong DY, Hadway JA, Rylett RJ, Lee TY, St Lawrence K. Assessing the severity of perinatal hypoxia-ischemia in piglets using near-infrared spectroscopy to measure the cerebral metabolic rate of oxygen. *Pediatr Res* 2009;65:301-6.

- Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S, Musmarra C, Tagliabue P, Li Volti G, Florio P, Gazzolo D. Near infrared spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Curr Neurovas Res* 2009;6:148-54.
- Tisdall MM, Taylor C, Tachtsidis I, Leung TS, Elwell CE, Smith M. The effect on cerebral tissue oxygenation index of changes in the concentrations of inspired oxygen and end-tidal carbon dioxide in healthy adult volunteers. *Anesth Analg* 2009;109:906-913.
- Toet MC, Lemmers PMA, van Shelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 2006;117:333-339.
- Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev* 2009;85:77-84.
- Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, Volpe JJ. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000;106:625-32.

- Van der Linden J, Ekroth R, Lincoln C, Pugseley W, Scallan M, Tydén H. Is cerebral blood flow/metabolic mismatch during rewarming a risk factor after profound hypothermic procedures in small children? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3:209-15.
- Vergales BD, Zanelli SA, Matsumoto JA, Goodkin HP, Lake DE, Moorman JR, Fairchild KD. Depressed heart rate variability is associated with abnormal EEG, MRI and death in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol* 2014;31:855-862.
- Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB. Cardiac biomarkers as indicators of hemodynamic adaptation during postasphyxial hypothermia treatment. *Neonatology* 2012;102:243-8.
- Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7:56-64.
- Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:2023-2029.

- Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage* 2014;85:287-293.
- Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001;50:445-54.
- Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2006;33:707-28.
- Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:87-96.
- Wort SJ, Evans TW. The role of the endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions. *Br Med Bull* 1999;55:30-48.
- Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol* 2011;31:377-86.
- Wyatt JS. Near-infrared spectroscopy in asphyxial brain injury. *Clin Perinatol* 1993;20:369-78.

- Wyllie J. Neonatal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:173-80.
- Zayek M, Eyal F. Tolerance of moderate hypothermic therapy: its effect on the neonatal cardiovascular system and particularly pulmonary and intestinal circulation. *Arch Pediatr* 2002;9:1104-6.
- Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:803-16.
- Zhou WH, Shao XM, Zhang XD, Chen C, Huang GY. Effects of hypothermia on cardiac function in neonates with asphyxia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003;41:460-2.
- Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, Zhou CL, Du LZ, Cao Y, Yang Q, Wang LS; China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010;157:367-72.

X. ANEXO I

A. TABLAS

Tabla I: Componentes de la ecocardiografía funcional.

Tabla II. Características generales de los grupos de estudio.

Tabla III. Afectación extracerebral en el contexto de la hipoxia-isquemia.

Tabla IV. Datos hemodinámicos durante la hipotermia y tras el recalentamiento.

Tabla V. Características generales de los grupos de estudio. Modelo experimental.

Tabla VI. Correlación expresada mediante coeficiente de Pearson ente el índice cardiaco derecho medido ecográficamente y la monitorización hemodinámica habitual durante la hipotermia terapéutica.

Tabla VII. Correlación, expresada mediante coeficiente de Pearson entre las medidas ecográficas de gasto cardiaco y la monitorización hemodinámica habitual.

B. FIGURAS

Figura 1. Esquema del cálculo del índice Tei de ambos ventrículos.

Figura 2. Valoración del ductus arterioso.

Figura 3. Medida de la excursión sistólica del plano anular de la tricúspide.

Figura 4. Valoración del índice de función miocárdica (MPI) o índice Tei de ambos ventrículos.

Figura 5. Valoración de los índices de los ventrículos izquierdo y derecho.

Figura 6. Medición del flujo en vena cava superior.

Figura 7. Esquema del cálculo del tiempo a velocidad pico/tiempo de eyección del ventrículo derecho.

Figura 8. Morfología del tabique interventricular para la valoración de la hipertensión pulmonar.

Figura 9. Modelo experimental tras instrumentación y monitorización.

Figura 10. Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral. Proyección apical cuatro cámaras. Modelo experimental.

Figura 11. Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Proyección apical cinco cámaras. Modelo experimental.

Figura 12. Medida de la fracción de eyección y acortamiento. Modo M. Proyección paraesternal eje largo. Modelo experimental.

Figura 13. Diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Modo 2D. Proyección paraesternal eje largo Modelo experimental.

Figura 14. Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho. Proyección paraesternal eje largo basculando a craneal. Modelo experimental.

Figura 15. Diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho. Modo 2D. Proyección paraesternal eje largo basculando a craneal. Modelo experimental.

Figura 16. Morfología del tabique interventricular. Modo 2D. Proyección paraesternal eje corto. Modelo experimental.

Figura 17. Velocidad picosistólica de flujo sanguíneo cerebral en los grupos HIHT y CTL.

Figura 18. Velocidad telediastólica de flujo sanguíneo cerebral en los grupos HIHT y CTL.

Figura 19. Concentración sanguínea de cTnI en los grupos HIHT y CTL.

Figura 20. Concentración sanguínea de CK-MB en los grupos HIHT y CTL.

Figura 21. Concentración sanguínea de NT-proBNP en los grupos HIHT y CTL.

Figura 22. Frecuencia cardiaca en los grupos HIHT y CTL.

Figura 23. Presión arterial media en los grupos HIHT y CTL.

Figura 24. Flujo sistémico en vena cava superior en los grupos HIHT y CTL.

Figura 25. Índice cardiaco derecho en los grupos HIHT y CTL.

Figura 26. Índice cardiaco izquierdo en los grupos HIHT y CTL.

Figura 27. Fracción de eyección de los grupos HIHT y CTL.

Figura 28. Fracción de acortamiento de los grupos HIHT y CTL.

Figura 29. Volumen latido del ventrículo izquierdo en los grupos HIHT y CTL.

Figura 30. TAPSE de los grupos HIHT y CTL.

Figura 31. Volumen latido del ventrículo derecho en los grupos HIHT y CTL.

Figura 32. Índice Tei del ventrículo derecho de los grupos HIHT y CTL.

Figura 33. Índice Tei del ventrículo izquierdo de los grupos HIHT y CTL.

Figura 34. Cociente TVP/TEVD en los grupos HIHT y CTL.

Figura 35. Presión en la arteria pulmonar estimada a través del gradiente de regurgitación tricuspídea en los grupos HIHT y CTL.

Figura 36. Porcentaje de cambio de la amplitud media del aEEG respecto al valor basal en los grupos de estudio.

Figura 37. Porcentaje de cambio de la rSO₂ cerebral respecto al valor basal en los grupos de estudio.

Figura 38. Porcentaje de cambio de la rSO₂ somática respecto al valor basal en los grupos de estudio.

Figura 39. Porcentaje de cambio de la concentración sanguínea de lactato en los grupos de estudio.

Figura 40. Porcentaje de cambio de la frecuencia cardiaca respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 41. Porcentaje de cambio de la presión arterial media respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 42. Porcentaje de cambio del índice cardiaco derecho respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 43. Porcentaje de cambio del índice cardiaco izquierdo respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 44. Porcentaje de cambio de la fracción de eyección respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 45. Porcentaje de cambio de la fracción de acortamiento respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 46. Porcentaje de cambio del volumen latido respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 47. Porcentaje de cambio del índice Tei del ventrículo derecho respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 48. Porcentaje de cambio del índice Tei del ventrículo izquierdo respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 49. Porcentaje de cambio del cociente tiempo a velocidad pico/tiempo de eyección del ventrículo derecho respecto a los valores basales en los grupos de estudio.

Figura 50. Correlación entre el gasto cardiaco medido por termodilución y el índice cardiaco derecho medido ecográficamente.

Figura 51. Correlación entre el gasto cardiaco medido por termodilución y el índice cardiaco izquierdo medido ecográficamente.