



# Efectos cardiovasculares de la hipotermia en modelo de cerdo recién nacido con daño pulmonar agudo.

Departamento de Neonatología, Hospital de Clínicas, piso 16

Orientadores: Pablo Noli, Fernanda Blasina, Lucía Vaamonde

Grupo de trabajo: Martina Klenner , Lucía Murdoch , María José Lorenzo , Valeria Pereira

# Índice

Resumen .....	3
Introducción .....	4
Objetivos .....	6
Metodología .....	7
Normas Éticas .....	9
Resultados .....	10
Presión Pulmonar Sistólica (PPS) .....	10
Frecuencia Cardíaca .....	13
Flujo Pulmonar .....	15
Espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS).....	17
Índice de Extracción.....	19
Conclusiones y perspectivas.....	21
Referencias Bibliográficas .....	23
Agradecimientos .....	23
Anexos.....	24

# Resumen

La asfixia perinatal es una patología prevalente en nuestro medio y una de las principales causas de mortalidad en recién nacidos a nivel mundial (1). La agresión hipóxico-isquémica puede determinar daño en varios órganos y sistemas (2), entre los que se destacan el sistema respiratorio, cardiovascular y neurológico

Está demostrado que la neuroprotección, mediante la inducción de hipotermia controlada sumada a las medidas de sostén, es la opción terapéutica en los pacientes que han sufrido asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico- isquémica (EHI) (3).

Este estudio experimental, surge con el objetivo de estudiar cómo influye la hipotermia inducida en los distintos parámetros cardiovasculares con y sin agravio pulmonar previo. Por tanto se evaluó la respuesta a la hipotermia en un modelo de cerdo recién nacido. Algunos animales fueron sometidos a injuria pulmonar y otros fueron controles sin injuria, con el fin de evaluar los efectos de la hipotermia en estos dos grupos de animales.

A partir de los resultados obtenidos se observó que la hipotermia inducida no determina un cambio significativo en los parámetros estudiados, sino que las diferencias entre ambos grupos se deben a que la injuria pulmonar previa altera dichas variables desde su valor basal.

La inducción de hipotermia controlada es una opción terapéutica válida y segura para recién nacidos con injuria pulmonar.

## **PALABRAS CLAVES:**

*Asfixia perinatal*

*Encefalopatía hipoxia-isquémica*

*Hipotermia terapéutica neuroprotectora*

# Introducción

La asfixia perinatal es una patología definida como la agresión producida al feto o al recién nacido (RN) por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada (2).

En el 2006 la tasa de prevalencia de afección hipóxica perinatal en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) fue de 2,12% (1), con una mortalidad de 19.3% (1).

La asfixia perinatal puede desencadenarse por diversos mecanismos vinculados a patologías de la madre, del feto, de la placenta o del cordón y causar alteraciones en toda la economía del organismo, siendo su principal expresión clínica y secuela más temida la EHI (4).

La EHI es una importante causa de muerte y de trastornos en el desarrollo neurológico en neonatos de término alrededor del mundo. La incidencia de la EHI varía entre 1.8 y 6 cada 1000 neonatos en los países desarrollados, sin embargo en los países en vías de desarrollo parecería ser más común (5). Se define a la EHI como el síndrome que presenta el recién nacido secundario a la hipoxia o isquemia, debido a la disminución del oxígeno y el flujo sanguíneo en el sistema nervioso central. Este síndrome cursa con alteración de las funciones neurológicas en los primeros días de vida, con dificultad para iniciar y mantener la respiración, con depresión del tono muscular y de los reflejos, con estados anormales de la conciencia, y en algunos casos, la presencia de convulsiones (6).

Tradicionalmente el tratamiento de la asfixia perinatal se ha limitado a los cuidados intensivos de sostén hemodinámico, respiratorio y metabólico del recién nacido. Esta estrategia no es eficaz para el tratamiento de la injuria cerebral producida a causa de la hipoxia encefálica dado a que no se contrapone a la secuencia fisiopatológica de la enfermedad. Es por esto, que la hipotermia controlada ha sido propuesta como una intervención terapéutica para reducir el daño neuronal (3).

En niños con encefalopatía moderada a severa, la hipotermia controlada determina una reducción significativa tanto en la alteración del neurodesarrollo mayor a los 18 meses de vida, además de una reducción de la mortalidad (3).

Entre los mecanismos neuroprotectores de la hipotermia se encuentran: mejor relación de aporte y consumo de oxígeno, disminución la presión intra-craneal (PIC), disminución del edema neurogénico, bloqueo mecanismos excitotóxicos, antagonismo del calcio, modulación respuesta inflamatoria y modulación de la apoptosis (7).

Los principales efectos adversos de la hipotermia terapéutica pueden ser hipertensión arterial pulmonar, arritmias cardíacas, hemoconcentración, bradicardia sinusal y vasoconstricción periférica (8).

Concomitantemente a la afectación neurológica, muchos recién nacidos que sufrieron asfixia perinatal, presentan fallo multiorgánico evidenciado por alteraciones a nivel renal, gastrointestinal, respiratorio, cardiovascular y hepático. La afectación pulmonar lleva muchas veces a la instalación de un distrés respiratorio leve-moderado compatible con hipertensión pulmonar transitoria lo que impide una adecuada oxigenación y uso del dióxido de carbono. Entre las complicaciones más graves se destacan la hemorragia pulmonar, la hipertensión pulmonar persistente, el síndrome de aspiración meconial y, excepcionalmente, el síndrome de distrés respiratorio del adulto (2).

En este contexto, ante un paciente que requiere neuroprotección y que a su vez presenta una HTP, surge una interrogante con respecto a cuáles son los riesgos y beneficios de exponerlo a una terapia, que aunque neuroprotectora, puede deteriorar su función respiratoria. Estos recién nacidos, ¿corren riesgo de agravarse al recibir hipotermia inducida? Esta pregunta no ha sido aclarada en los reportes bibliográficos y para mejorar el conocimiento en esta problemática el Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas viene desarrollando una línea de investigación en este sentido. Para abordar el tema se diseñó un modelo experimental para analizar algunas variables cardiovasculares claves que permitirán saber si existe diferencia entre la hipotermia inducida en cerdos recién nacidos sanos y con daño pulmonar agudo.

# Objetivos

## Generales

1. Determinar efectos y riesgos cardiovasculares de la hipotermia neuroprotectora en cerdos recién nacidos sanos y con injuria pulmonar.
2. Determinar si el daño pulmonar previo establece diferencias en los efectos cardiovasculares.

## Específicos

1. Valorar como incide en las distintas variables cardiovasculares el establecimiento de la hipotermia neuroprotectora en cerdos recién nacidos con daño pulmonar establecido, determinando posibles efectos adversos sobre el aparato cardiovascular.
2. Determinar efectos de la hipotermia neuroprotectora a nivel de la presión pulmonar sistólica (PPS) en el modelo animal sin daño versus con daño pulmonar.
3. Determinar efectos de la hipotermia sobre la frecuencia cardíaca (FC) y flujo pulmonar en ambos grupos.
4. Valorar efectos de la hipotermia sobre la oxigenación sistémica y encefálica, así como el gasto encefálico en los dos grupos.

# Metodología

## *Anestesia y procedimiento quirúrgico.*

Se utilizaron cerdos recién nacidos de término entre 12 y 72 hs de vida (*Sus scrofa domestica*), con un peso entre 1600 y 2200 g obtenidos de criadero local. Se realizó inducción anestésica con Ketamina i/m 50/mg/kg y posteriormente se administró una mezcla de Midazolam, Fentanyl y Ketamina en infusión continua intravenosa a la dosis necesaria para mantener una anestesia general profunda. Se realizó aporte i/v de fluidos para mantenimiento, con suero glucosado 5% 100 ml/kg/día.

Se realizó acceso de la vía aérea por traqueostomía e inicio de ventilación mecánica. Mediante cateterización de la arteria femoral izquierda para registro de presión sistémica invasiva. Por último se colocó catéter en arteria pulmonar común para monitorización de presión pulmonar invasiva. Alrededor del tronco de la arteria pulmonar se colocó un sensor de flujo para monitoreo continuo de flujo pulmonar.

Las **variables hemodinámicas** que fueron continuamente registradas durante el transcurso del experimento son: PPS, FC, oximetría de pulso (SatO<sub>2</sub>), flujo pulmonar, espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) y temperatura corporal central. La temperatura basal se mantuvo entre 38°5 y 39°5 C (temperatura normal del cerdo) mediante cuna térmica y calefactor con cobertor plástico.

Durante el experimento se monitorizó la oxigenación regional mediante la utilización de un equipo que permite detectar hemoglobina oxigenada y desoxigenada por NIRS. El monitor NIRS cerebral se puede utilizar como parámetro de actividad cerebral ya que mide allí, el porcentaje de Hemoglobina oxigenada regional, influenciado por la extracción de oxígeno de los capilares y el flujo sanguíneo. Esto se mide a través de tecnología de NIRS donde se analiza la diferencia entre la hemoglobina oxigenada y la desoxigenada. El valor que se muestra en el monitor depende en que sitio fue colocado el sensor. Esto se debe a que si el sitio tiene, por ejemplo, más capilares venosos que arteriales la extracción de oxígeno allí será menor dado que el porcentaje de hemoglobina oxigenada será menor en el lecho venoso que en el arterial. Si es colocado en un área rica en sangre arterial y más pobre en sangre venosa, el nivel de Hemoglobina circulante oxigenada será mayor. A fin de poder comparar los resultados obtenidos se realizó la normalización a porcentaje de los datos.

El procedimiento quirúrgico descrito previamente se completó en aproximadamente 60 minutos.

## *Generación de daño pulmonar.*

Se utilizó un modelo mixto de daño: meconio e/t diluído al 5% administrado en 4 alícuotas y ácido oleico (AO) diluido en 96% de etanol (1:1 por volumen) administrado en 2 bolos: 0.07 ml/kg y 0.03ml/kg. Criterio para la lesión pulmonar aguda fue definido como: 1) la relación de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg y 2) pCO<sub>2</sub> >50 mmHg.

### ***Enfriamiento.***

10 cerdos recién nacidos se asignaron en dos grupos de estudio. Se procedió a realizar daño pulmonar en un grupo de 5 animales, en los otros no se realizó daño pulmonar y se procedió a enfriamiento luego de estabilización inicial. En el grupo con daño pulmonar inicial, se esperaron 4hs y se procedió al enfriamiento. Al proceder a la hipotermia, realizada con hielo ubicado en la termocuna alrededor del animal, se realizó gasometría en cada grado que se pierde hasta 31°C y se recolectaron las variables de interés (incluidas en planilla de recolección ANEXO).

Luego se procedió a realizar eutanasia con KCL i/v.

### ***Recolección de datos.***

Se diseñó una planilla a los efectos de recolectar las variables en un tiempo dado, guiado por cada grado que se modifica la temperatura, la cual se adjunta en **Anexo 1**.

Asímismo, se realizó digitalización de datos en forma continua, durante todo el experimento, para respaldar los datos con los que se va confeccionando la planilla y poder reevaluar cualquier duda que surja sobre los datos recolectados. El software utilizado es el **Windaq**.

### ***Análisis estadístico.***

Los test estadísticos utilizados para analizar las variables seleccionadas fueron test de **ANOVA**, **Test de Student** y **post Test de Bonferroni**. En primera instancia se realizó el análisis de ambos grupos por separado, con y sin daño, para determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de temperatura o no (ANOVA y post test de Bonferroni). En los casos en los que no hubo diferencias se utilizó el test de Student para comparar ambos grupos ( $p \leq 0,05$ ).



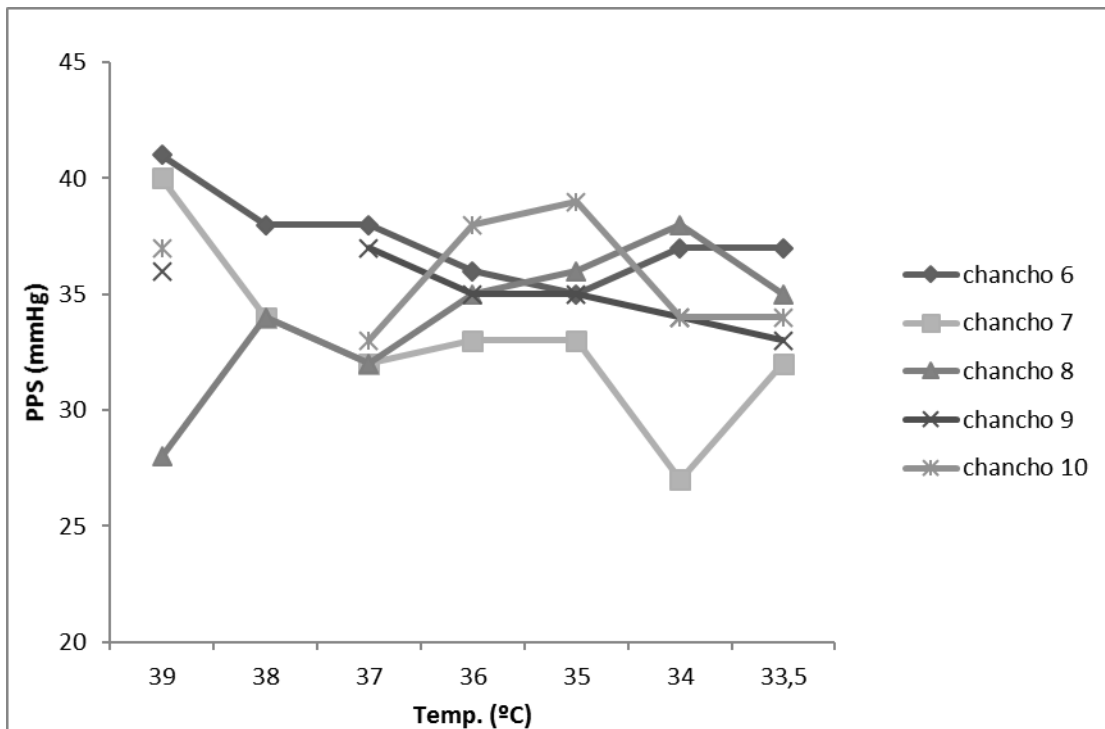
## **Normas Éticas**

El estudio se realizó siguiendo los principios éticos que regulan la experimentación animal determinados por la CHEA, la Declaración de Helsinki y la Sociedad Americana de Fisiología. El protocolo experimental fue aprobado por el Consejo de Facultad de Medicina (Exp. N° 071140-001741-06). Constituye una línea de trabajo del Depto de Neonatología por lo que los investigadores realizan los experimentos.

# Resultados

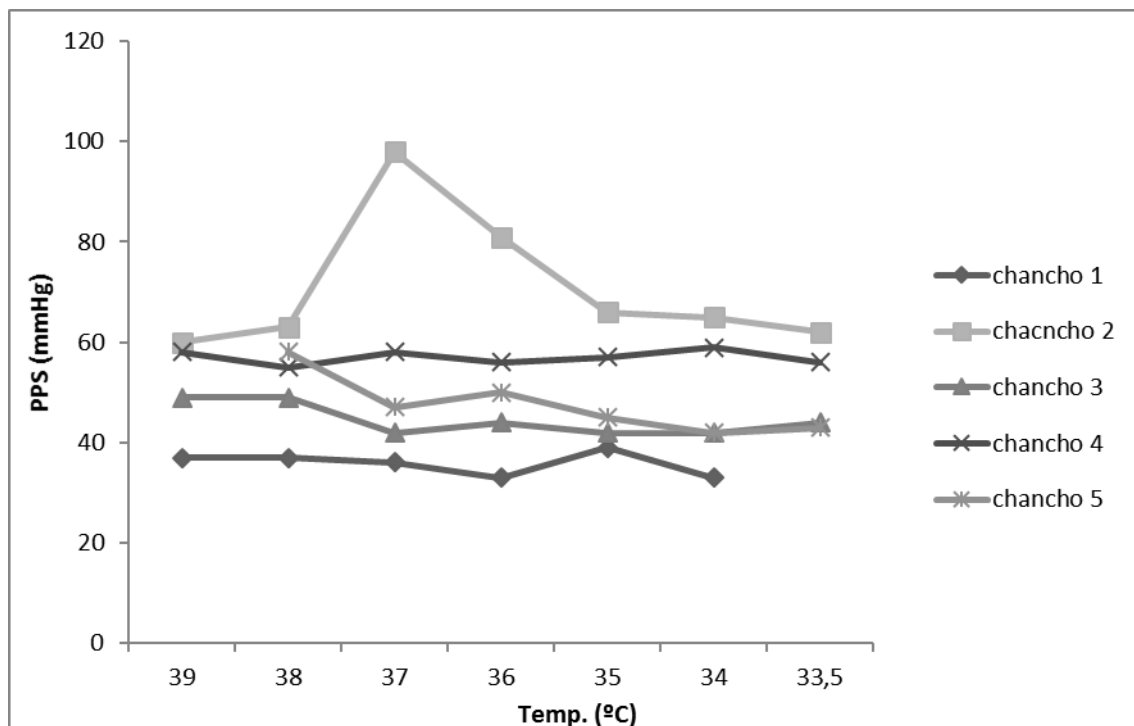
## Presión Pulmonar Sistólica (PPS)

La PPS en los animales sin daño pulmonar presenta pequeñas variaciones a partir del valor basal, que no tienen diferencias significativas al compararlas entre ellas a los diferentes grados de temperatura. Mediante el test de ANOVA obtuvimos un valor p para la PPS en función de la temperatura, para este grupo de animales de 0.8950 mostrando que la temperatura no influye en el valor de la PPS (Figura 1).



**Figura 1.** Presión Pulmonar Sistólica en animales sin daño pulmonar previo (n=5)

Al analizar la PPS en los animales con daño pulmonar, se observa que la misma es similar en todos los animales excepto un caso (Nº2), a medida que va descendiendo la temperatura (Figura 2). Con un valor p de 0,99 vemos que no existen diferencias significativas entre los diferentes datos dentro del grupo. El chancho Nº2 presenta un comportamiento diferente, con mayor variabilidad en los valores, especialmente a los 37°C.

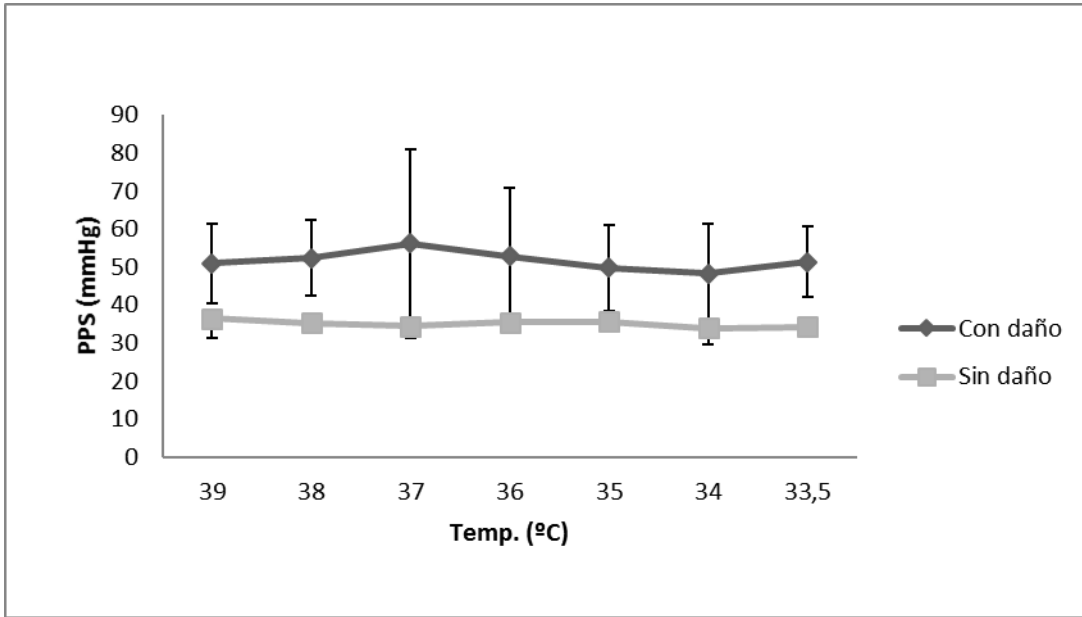


**Figura 2.** Presión Pulmonar Sistólica en animales con daño pulmonar previo (n=5)

Dado que no existen diferencias significativas entre las temperaturas de ambos grupos, utilizamos el Test de Student para comparar los grupos entre sí. El valor p en este caso fue  $< 0.0001$ . Con este resultado podemos decir que la PPS es diferente entre el grupo sano y con daño pulmonar. En la tabla 1, se observa como la PPS parte de un valor basal mayor en los chanchos que han sufrido un daño pulmonar agudo, sin embargo ésta se mantendrá dentro de un rango de valores que poco difieren del valor basal tanto para los chanchos con daño como para los chanchos sin daño (figura 3). Se observa que en el grupo de animales con daño el desvío es mayor en todas las temperaturas.

PPS (mmHG, media $\pm$ DS)	39	38	37	36	35	34	33,5
Con daño	51,0 $\pm$ 11,5	52,4 $\pm$ 9,9	56,2 $\pm$ 24,7	52,8 $\pm$ 17,9	49,8 $\pm$ 11,3	48,2 $\pm$ 13,3	51,3 $\pm$ 9,3
Sin daño	36,4 $\pm$ 5,1	35,3 $\pm$ 2,3	34,4 $\pm$ 2,9	35,4 $\pm$ 1,8	35,6 $\pm$ 2,2	34,0 $\pm$ 4,3	34,2 $\pm$ 1,9

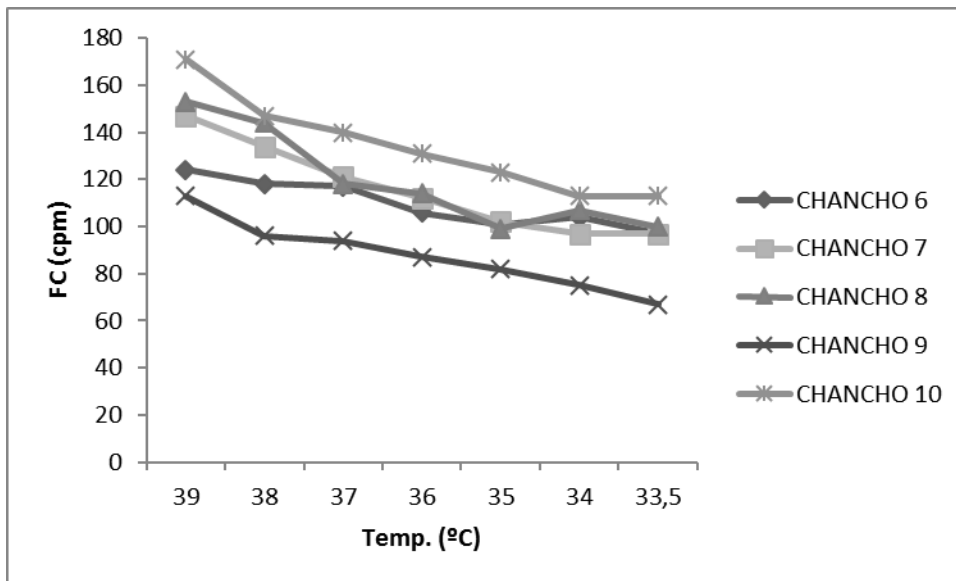
**Tabla 1.** Media  $\pm$  DS de la PPS:  $f(x)$  temperatura para cada grupo (n=10)



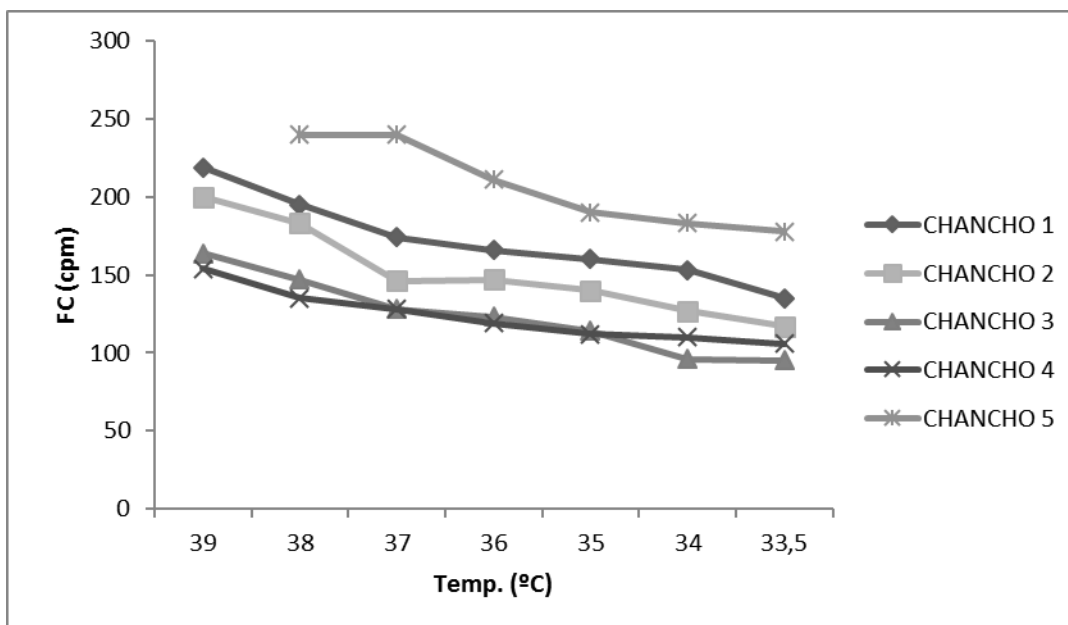
**Figura 3.** PPS (media  $\pm$  DS):  $f(x)$  temperatura para cada grupo ( $n=10$ )

## Frecuencia Cardíaca

Tanto en animales sanos como en aquellos que tienen daño pulmonar, se observa que la FC va disminuyendo a medida que se profundiza la hipotermia (Figuras 4 y 5).



*Figura 4. FC en animales sin daño pulmonar previo (n=5)*



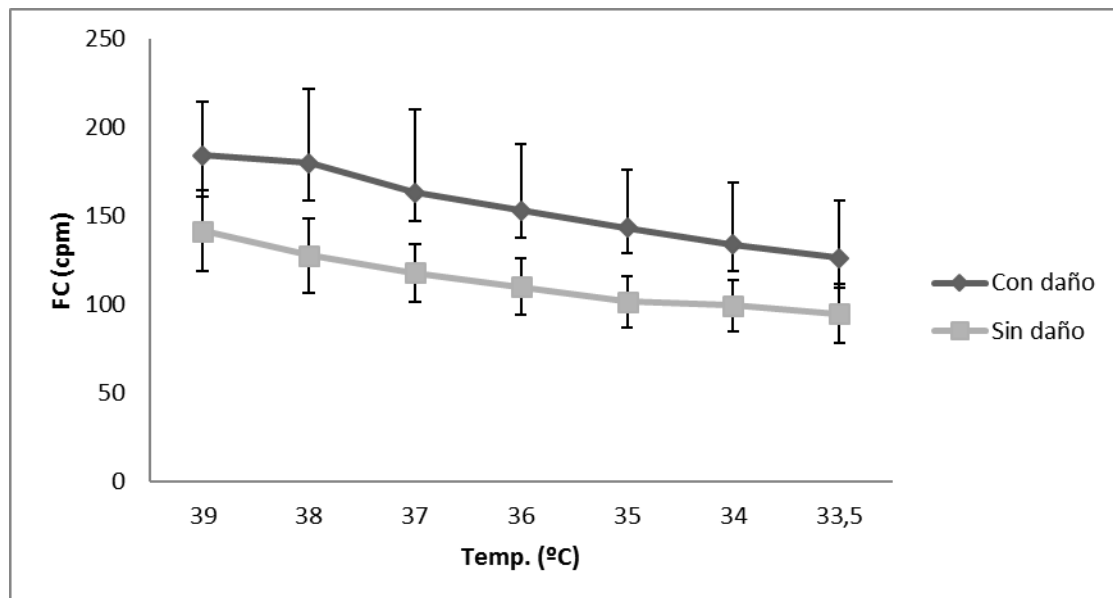
*Figura 5. FC en animales con daño pulmonar previo (n=5)*

Para la FC, el valor p fue de 0,2762 para el grupo con daño y de 0,0024 para el grupo sin daño. Para el grupo que mostró diferencia significativa se utilizó el Test de Bonferroni para evaluar entre que grados se encuentra dicha diferencia. Las diferencias se encontraron entre la temperatura basal (39°C) y temperaturas menores o iguales a 35 °C.

A continuación se realizó Test de Student en dos grados seleccionados, entre ambos grupos y así evaluar si también había diferencia entre ellos. En 39 grados el valor p fue 0,0639 por lo que no habría diferencia significativas. En 35 grados el valor p fue de 0,0117 por lo que aquí si hay diferencia significativas entre ambos grupos

FC (cpm, media±DS)	39	38	37	36	35	34	33,5
Con daño	184,3±30.5	180,0±41.7	163,2±46.9	153,2±37.5	143,2±32.9	133,8±34.8	126,2±32.5
Sin daño	141,6±23.2	127,8±21.1	118,0±16.4	110,0±15.9	101,4±14.6	99,2±14.8	94,8±16.9

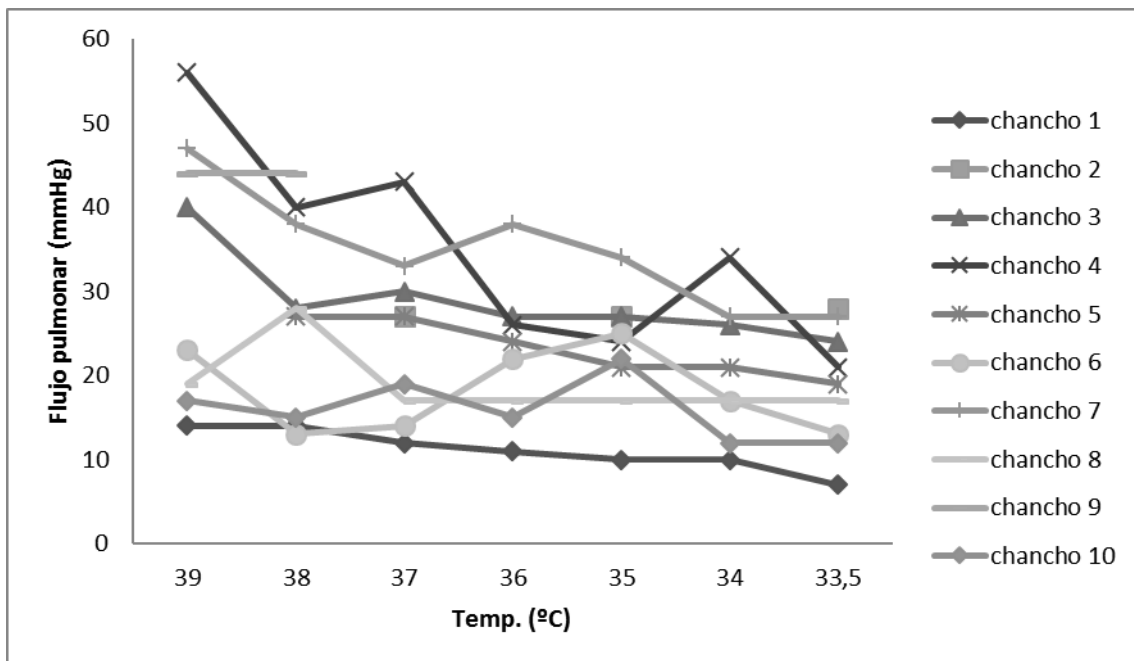
**Tabla2.** Media ± DS de la FC:  $f(x)$  temperatura para cada grupo(n=10)



**Figura 6.** FC (media±DS):  $f(x)$  temperatura para cada grupo (n=10)

## Flujo Pulmonar

En cuanto al flujo pulmonar en función de la temperatura central durante la hipotermia, se observa una tendencia al descenso del mismo a medida que disminuye la temperatura. Esto se cumple para los 2 grupos de animales (Figura 7).

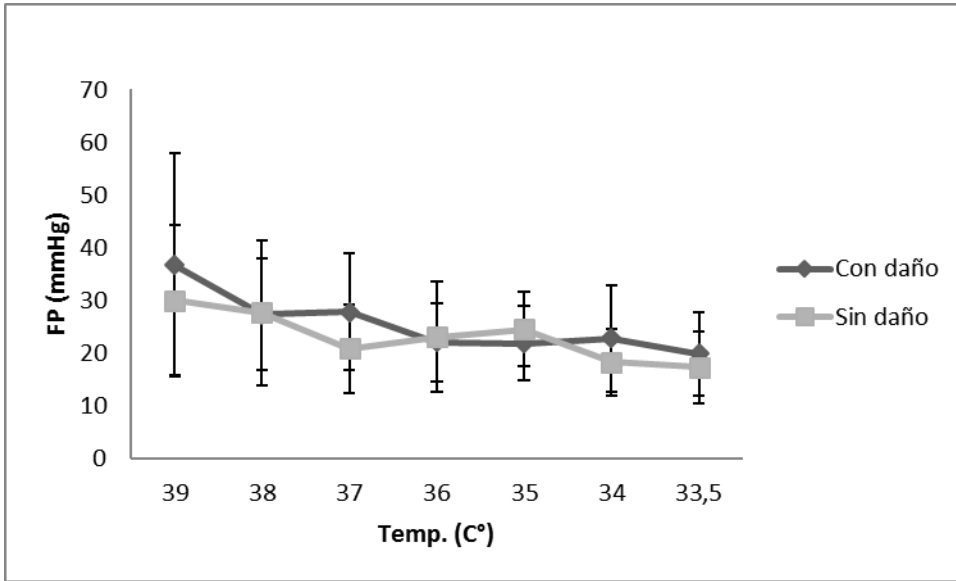


**Figura 7.** Flujo pulmonar en función de la temperatura para cada chancho ( $n=10$ )

Para el flujo pulmonar el valor  $p$  de 0,4317 para el grupo con daño pulmonar fue y de 0,5075 para el grupo sin daño pulmonar. Dado que no existen diferencias significativas entre el flujo pulmonar de ambos grupos, utilizamos el Test de Student para comparar los grupos entre sí. El valor  $p$  en este caso fue de 0,6039.

FP (mmHg, media±DS)	39	38	37	36	35	34	33,5
Con daño	36,7±21,2	27,3±10,7	27,8±11,0	22,0±7,4	21,8±7,0	22,8±10,0	19,8±7,9
Sin daño	30,0±14,3	27,6±13,7	20,8±8,4	23,0±10,4	24,5±7,1	18,25±6,3	17,3±6,9

**Tabla 3.** FP ± DS de la FC:  $f(x)$  temperatura para cada grupo ( $n=10$ )

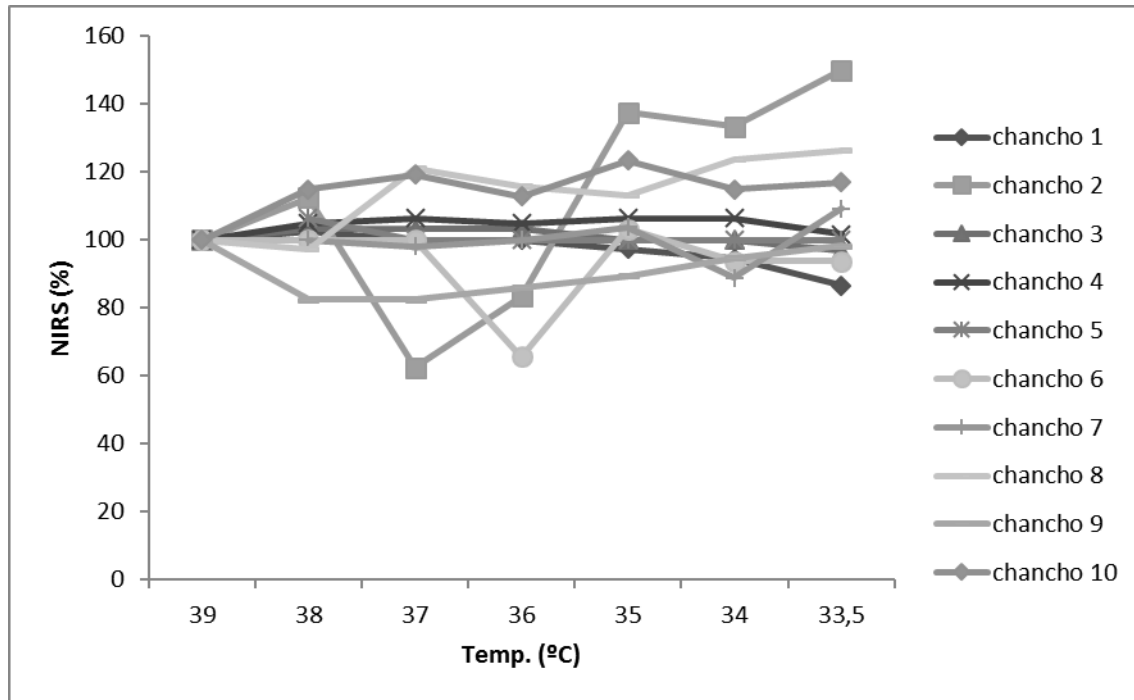


**Figura 6.** FP (media±DS):  $f(x)$  temperatura para cada grupo ( $n=10$ )



## Espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS)

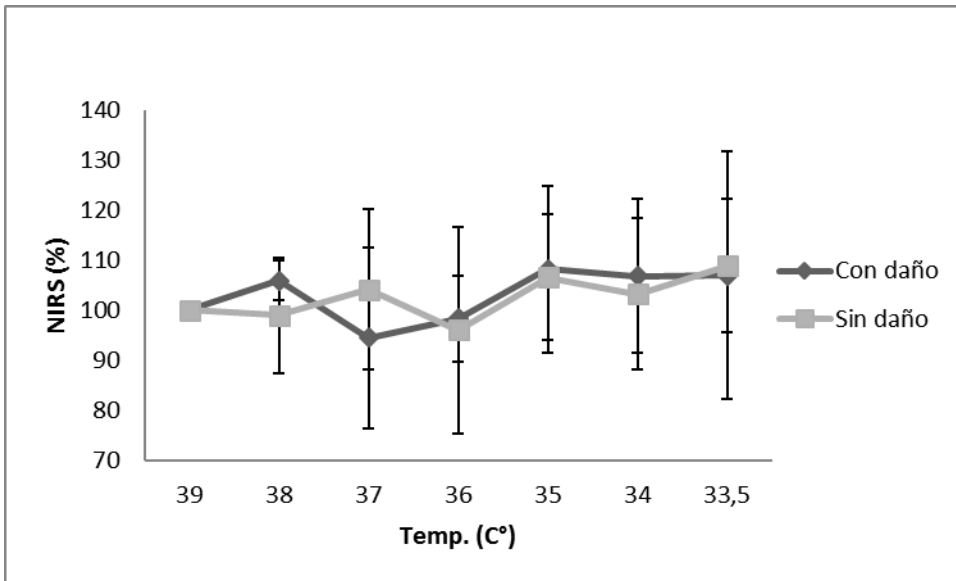
El valor p para el grupo con daño fue de 0,7136 y para el grupo sin daño fue de 0,8113. Para el Test de Student el valor p fue de 0,9013. Podemos decir entonces que no hay diferencia significativa entre ambos grupos a medida que desciende la temperatura corporal.



**Figura 7.** NIRS en función de la temperatura para cada caso individual con valores normalizado. (n=10)

NIRS (% media±DS)	39	38	37	36	35	34	33,5
Con daño	100,0±0,0	105,9±3.9	94,4±18.1	98,3±8.6	108,3±16.7	106,9±15.4	108,2±24.8
Sin daño	100,0±0,0	98,9±11.5	104,2±16.1	96,1±20.7	106,6±12.7	103,2±15.2	108,9±13.3

**Tabla 4.** NIRS (media±DS):  $f(x)$  de la temperatura para cada grupo(n=10)



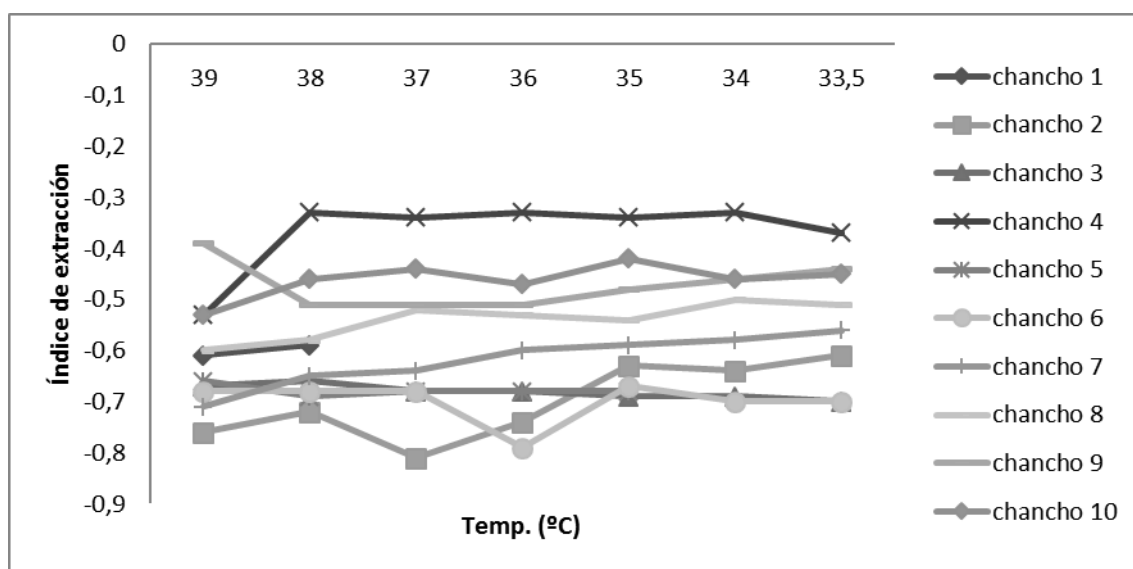
**Figura 8.** NIRS (media±DS):  $f(x)$  de la temperatura para cada grupo. (n=10)

## Índice de Extracción

El índice de extracción se calcula a partir del NIRS cerebral y la saturación de O<sub>2</sub>. El cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula: (NIRS cerebral - saturación de O<sub>2</sub>) / saturación de O<sub>2</sub>. El índice de extracción hace referencia a la cantidad de oxígeno que se consume a nivel encefálico.

Como podemos observar en la figura 9, existe variabilidad interindividual respecto al índice de extracción con que parten. A nivel individual cada chancho mantiene un índice de extracción similar a lo largo de todo el enfriamiento, sin variaciones significativas.

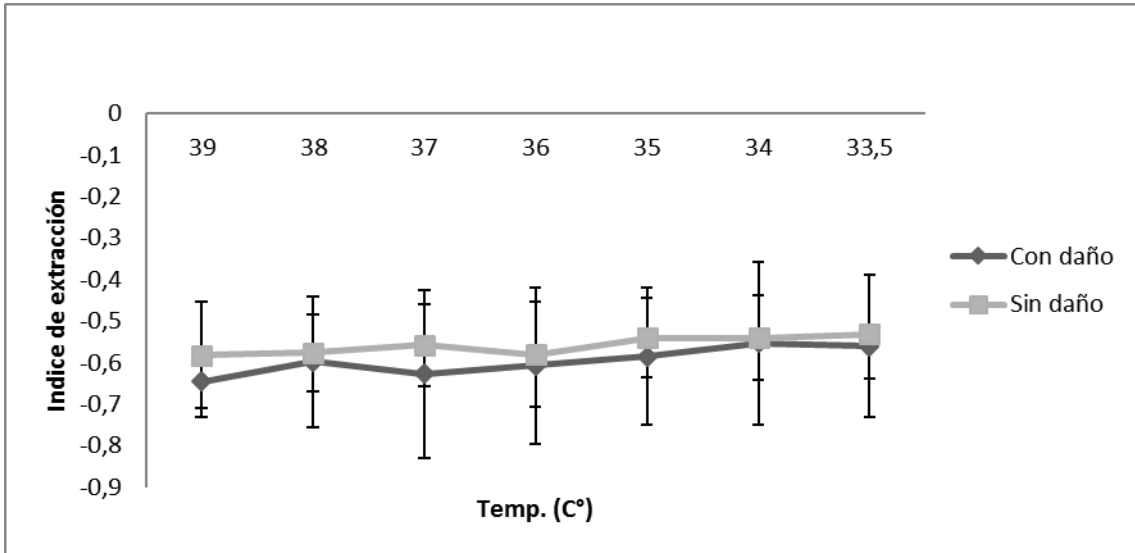
Para el índice de extracción el valor p para el grupo con daño pulmonar fue de 0,9847 y para el grupo sin daño pulmonar fue de 0,9761. Dado que no existen diferencias significativas entre el índice de extracción en ambos grupos, utilizamos el Test de Student para comparar los grupos entre sí. El valor p en este caso fue de 0,3055.



**Figura 9.** Índice de extracción:  $f(x)$  temperatura para cada caso individual ( $n=10$ ).

Índice de Extracción (media±DS)	39	38	37	36	35	34	33,5
Con daño	-0,6±0.1	-0,6±0.2	-0,62±0.2	-0,6±0.2	-0,6±0.2	-0,6±0.2	-0,6±0.2
Sin daño	-0,6±0.1	-0,6±0.1	-0,6±0.1	-0,6±0.1	-0,5±0.1	-0,5±0.1	-0,5±0.1

**Tabla 5.** Índice de extracción (media±DS):  $f(x)$  de la temperatura para cada grupo. ( $n=10$ )



**Figura 10.** Índice de extracción (media±DS) en función de la temperatura para cada grupo. (n=10)

## Conclusiones y perspectivas

La hipertensión pulmonar mantenida en el recién nacido es un síndrome clínico que se asocia a diversas entidades, entre éstas la asfixia perinatal y la aspiración de meconio(9). Es sabido que la etiología más frecuente de este síndrome es la mal adaptación de la circulación fetal secundaria a un agravio perinatal(10). Al momento del nacimiento aumenta el flujo sanguíneo pulmonar y disminuyen las resistencias vasculares pulmonares, con el consecuente cierre del foramen oval y del ductus arterioso. Este proceso es conocido como la transición de la circulación fetal a la circulación pulmonar. En este proceso entran en juego diversos estímulos, que van desde la distensión pulmonar, el aumento de la PO<sub>2</sub> y la producción de productos vasodilatadores como el óxido nítrico (ON), entre otros(9).

En el caso de los experimentos realizados en este trabajo resultó significativa la elevación de la PPS en los animales con daño pulmonar previo a la hipotermia. En este sentido, el resultado se explica debido a que la aspiración de meconio en el recién nacido es uno de los mecanismos que determinan la hipertensión pulmonar mantenida. Por lo tanto, la falta de incremento de la PPS durante el resto del experimento permite pensar que la hipotermia inducida no jugaría un rol en el aumento basal de estas presiones en los chanchos con injuria, el mecanismo actuante es el propio daño pulmonar. El chanco N°2 presenta un comportamiento diferente, con mayor variabilidad en los valores, especialmente a los 37°C. Esto puede estar dado por fallas en el registro o por algún evento particular no registrado, que de todos modos no modificó la significación dentro del grupo. Se observa que en el grupo de animales con daño el desvío es mayor en todas las temperaturas lo cual podría deberse a la variabilidad individual frente a la injuria.

Por lo tanto podemos concluir que la hipotermia no genera cambios en la PPS que agrave el daño pulmonar previo.

La hipertensión pulmonar mantenida asocia un gasto cardiaco bajo y presión arterial sistólica baja, debido a un aumento en la post carga del ventrículo derecho, por las presiones pulmonares elevadas que persisten(10). El gasto cardiaco depende del volumen de eyección sistólico y de la frecuencia cardiaca. Al mismo tiempo el volumen de eyección sistólico depende de la precarga y de la postcarga, representada por las resistencias vasculares periféricas(11). El aumento de la FC basal en los chanchos con daño pulmonar puede deberse a un mecanismo compensador para mantener el gasto cardiaco. En nuestro estudio vemos que la FC no muestra diferencia significativa en el grupo con daño pero si la hay en el grupo sin daño. Se seleccionaron 2 grados de temperaturas representativos 39 °C y 35°C y se comparó el comportamiento de ambos grupos para estos grados. No se encontró diferencia significativa para los 39°C pero si para los 35°C, hecho esperable, ya que es a partir de este valor que el grupo sin daño comienza a variar respecto al valor basal. Adjudicamos los valores más elevados de FC en los chanchos con daño al mecanismo compensador y no a la hipotermia inducida.

Frente al hecho de que en ambos grupos la FC disminuye a medida que lo hace la temperatura corporal, podemos decir que durante la hipotermia la contractilidad del ventrículo izquierdo disminuye así como lo hace el gasto cardiaco, lo que podría explicar la disminución de la FC en ambos grupos acorde al descenso de temperatura(8).

En cuanto al flujo pulmonar se observa gran variabilidad individual de este parámetro lo cual puede deberse a características constitucionales de cada animal. Podemos concluir que el flujo pulmonar no varía significativamente al descender la temperatura entre ambos grupos, lo cual puede estar influido por la gran variabilidad recién mencionada. En este aspecto, sería bueno tener presente, para futuros experimentos, trabajar con un  $n$  mayor y de esta forma saber realmente si el flujo varía significativamente o no.

En el NIRS al comparar ambos grupos se puede ver una clara tendencia del grupo sin daño pulmonar a extraer mas oxígeno que el grupo con daño pulmonar previo. Esto puede deberse a que existe menor oferta de oxígeno en este grupo de chanchos debido al daño pulmonar, y por lo tanto estos extraen menor cantidad de O<sub>2</sub> a nivel encefálico o a que el sensor fue colocado en distintos sectores del encéfalo para los diferentes chanchos, en los cuales el NIRS presenta variaciones. Lo que si se observa a lo largo del experimento es que la tendencia de cada chanco individual es de mantener el NIRS a lo largo del proceso de hipotermia lo cual sería lógico con el experimento planteado donde se quiere ver si no hay injuria encefálica por el enfriamiento. Para poder interpretar los valores sin la variabilidad del registro por donde se coloca el sensor se prosiguió a normalizar los valores.

Una vez normalizados los valores y realizados los test estadísticos correspondientes vemos que no hubo diferencias significativas, concluyendo que más allá de la variabilidad individual de cada animal no influye la hipotermia en chanchos con daño en comparación con sanos.

Con respecto al índice de extracción vemos diferencias entre los diferentes animales, esto se puede deber a características intrínsecas a nivel biológico de los distintos chanchos en estudio, así como a fallas en la toma de medidas o en distintos puntos del proceso de experimentación (esto en los casos en los que no se obtienen resultados o hay puntos que no siguen el comportamiento esperado). Sin embargo, no existe cambio en dicho índice cuando se observa cada chanco de forma aislada, lo que planteamos es que el consumo de oxígeno a nivel cerebral se mantiene a pesar de bajar la temperatura corporal de los sujetos de experimentación. Podemos concluir entonces que la presencia de daño pulmonar previo no determina cambios en el consumo de oxígeno a medida que se somete al chanco al enfriamiento corporal. Con o sin daño, el índice de extracción tiene un comportamiento de tendencia lineal en ambos grupos.

Como conclusión final, observamos la tendencia a lo largo de todo el experimento a mostrar valores sin diferencias significativas entre ambos grupos, reflejando que la hipotermia inducida no agravaría la injuria en el recién nacido con agravio pulmonar en comparación con el recién nacido sano. Por lo tanto se podría utilizar este método terapéutico sin riesgos de agravar una patología pulmonar preexistente.

Frente a estos resultados, nos parece interesante realizar en un futuro, un estudio de similares características pero que la hipotermia inducida sea de 72 horas (tiempo que se aplica actualmente en recién nacidos) para comprobar que el perfil hemodinámico del tratamiento durante el mantenimiento del mismo sea similar al descrito en este trabajo.

## Referencias Bibliográficas

1. Delfino A, Weinberger M, Delucchi G, Campo S, Bargueño M, Filgueira L, et al. Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal. *Arch Pediatr*. 2010;81(2):73–7.
2. García Alix A, Martínez Biarge M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Protoc Diagnósticos Ter la AEP Neonatol*. 2008;242–52.
3. Tejerina Morató H. Asfixia neonatal. *Rev Soc Boliv Pediatr*. 2007;46(2):145–50.
4. Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(6):608–19.
5. México A De. *Archivos de neurociencias (México, D.F.)*. 2004. p. 4705.
6. Silvera F. Hipotermia en recién nacidos con asfixia perinatal. *Arch Pediatr del Uruguay*. 2011;82(3):147–58.
7. Miñambres García E, Holanda MS, Domínguez Artigas MJ, Rodríguez Borregán JC. Hipotermia terapéutica en pacientes neurocríticos. *Med Intensiva*. 2008;32(5):227–35.
8. Cavallaro G, Filippi L, Raffaelli G, Cristofori G, Schena F, Agazzani E, et al. Heart Rate and Arterial Pressure Changes during Whole-Body Deep Hypothermia. *ISRN Pediatr* [Internet]. 2013;2013:140213. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3649319&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
9. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;106(3):169–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875213613000077>
10. Bendapudi P, Barr S. Diagnosis and management of pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;24(1):12–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751722213001327>
11. García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía a., Ferrandiz a. Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. *Med Intensiva* [Internet]. 2011;35(9):552–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569111000246>

## Agradecimientos

A nuestros tutores por la paciencia a la hora de explicar y la disponibilidad que mostraron para ayudarnos en todo lo que estuviese a su alcance. Al equipo de neonatología del hospital de clínicas por permitirnos ser parte del proyecto y ponerse a disposición.

# Anexos

**TABLA1. Presión pulmonar sistólica**

PPS (mmHg)	39°C	38°C	37°C	36°C	35°C	34°C	33,5°C
chancho 1	37	37	36	33	39	33	
chancho 2	60	63	98	81	66	65	62
chancho 3	49	49	42	44	42	42	44
chancho 4	58	55	58	56	57	59	56
chancho 5		58	47	50	45	42	43
chancho 6	41	38	38	36	35	37	37
chancho 7	40	34	32	33	33	27	32
chancho 8	28	34	32	35	36	38	35
chancho 9	36		37	35	35	34	33
chancho 10	37		33	38	39	34	34

**TABLA2. Frecuencia Cardíaca**

FC (cpm)	39°C	38°C	37°C	36°C	35°C	34°C	33,5°C
chancho 1	219	195	174	166	160	153	135
chancho 2	200	183	146	147	140	127	117
chancho 3	164	147	128	123	114	96	95
chancho 4	154	135	128	119	112	110	106
chancho 5		240	240	211	190	183	178
chancho 6	124	118	117	106	101	104	97
chancho 7	147	134	121	112	102	97	97
chancho 8	153	144	118	114	99	107	100
chancho 9	113	96	94	87	82	75	67
chancho 10	171	147	140	131	123	113	113

**TABLA 3. Flujo Pulmonar**

FP (mmHg)	39°C	38°C	37°C	36°C	35°C	34°C	33,5°C
chancho 1	14	14	12	11	10	10	7
chancho 2			27		27		28
chancho 3	40	28	30	27	27	26	24
chancho 4	56	40	43	26	24	34	21
chancho 5		27	27	24	21	21	19
chancho 6	23	13	14	22	25	17	13
chancho 7	47	38	33	38	34	27	27
chancho 8	19	28	17	17	17	17	17
chancho 9	44	44					
chancho 10	17	15	19	15	22	12	12



**TABLA 4. NIRS**

NIRS (%)	39°C	38°C	37°C	36°C	35°C	34°C	33,5°C
chancho 1	37	38	37	37	36	35	32
chancho 2	24	27	15	20	33	32	36
chancho 3	31	32	32	32	31	31	30
chancho 4	62	65	66	65	66	66	63
chancho 5		33	31	31	31	31	31
chancho 6	32	32	32	21	33	30	30
chancho 7		54	53	54	56	48	59
chancho 8	38	37	46	44	43	47	48
chancho 9	57	47	47	49	51	54	56
chancho 10	47	54	56	53	58	54	55

**TABLA 5. Índice de extracción**

Índice de extracción	39°C	38°C	37°C	36°C	35°C	34°C	33,5°C
chancho 1	-0,61	-0,59					
chancho 2	-0,76	-0,72	-0,81	-0,74	-0,63	-0,64	-0,61
chancho 3	-0,67	-0,66	-0,68	-0,68	-0,69	-0,69	-0,7
chancho 4	-0,53	-0,33	-0,34	-0,33	-0,34	-0,33	-0,37
chancho 5	-0,66	-0,69	-0,68	-0,68	-0,68		
chancho 6	-0,68	-0,68	-0,68	-0,79	-0,67	-0,7	-0,7
chancho 7	-0,71	-0,65	-0,64	-0,6	-0,59	-0,58	-0,56
chancho 8	-0,6	-0,58	-0,52	-0,53	-0,54	-0,5	-0,51
chancho 9	-0,39	-0,51	-0,51	-0,51	-0,48	-0,46	-0,44
chancho 10	-0,53	-0,46	-0,44	-0,47	-0,42	-0,46	-0,45