PROPUESTA DE UN PAQUETE DE MANEJO PARA LA ENCEFALOPATÍA NEONATAL (EHI) DURANTE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT).

DRA. SILVIA JULIANA PALACIO OSORIO

RESIDENTE DE PEDIATRÍA 2 AÑO – USS

MIERCOLES 26 DE ENERO 2022

INTRODUCCIÓN

- **ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA (EHI)**: síndrome clínico de disfunción neurológica aguda de gravedad variable posterior episodio de asfixia al nacimiento.

- 23% del total de la mortalidad infantil.

- Causa 20% de los casos de parálisis cerebral en la niñez.

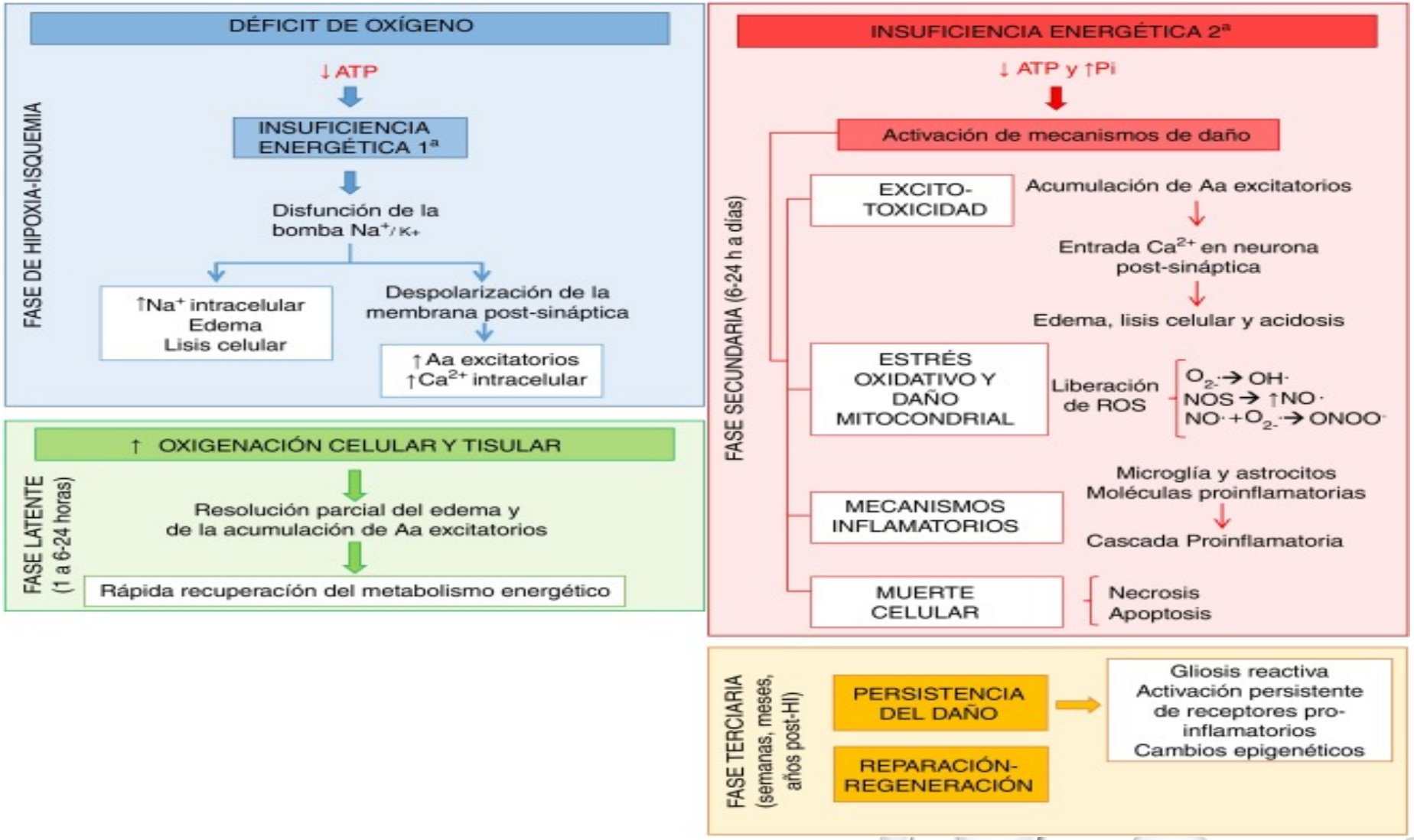
- En Chile: incidencia global de 4-6/1.000 nv en casos moderados. 2-3/1.000 nv en casos graves.

FASCE ET AL. (2021). HIPOTERMIA TERAPÉUTICA . ANDES PEDIATRICA, 92(6), 831-837.

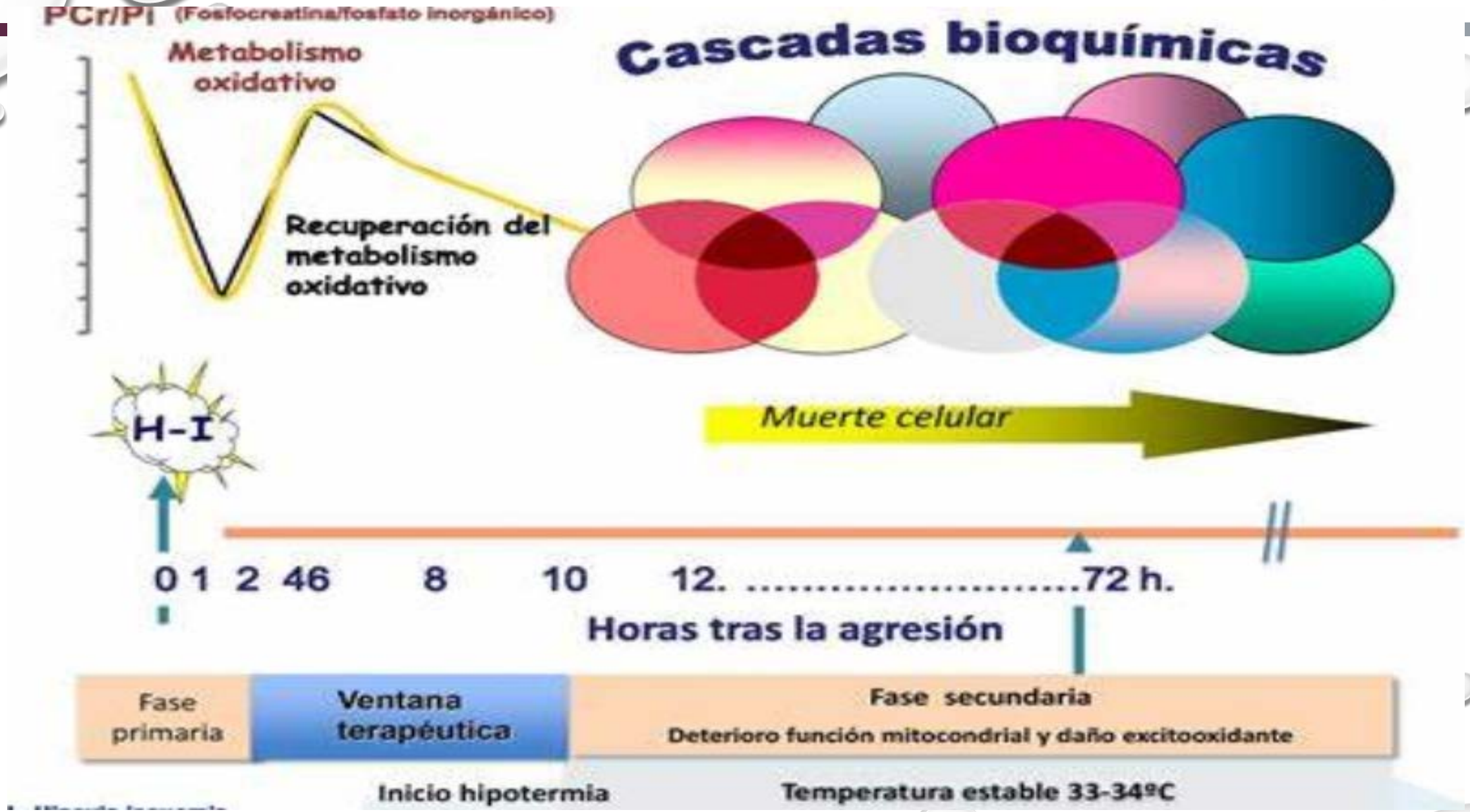
INTRODUCCION

- **<u>La hipotermia terapéutica (HT)</u>**: Es la reducción de la temperatura corporal en 3 a 4 °C.
- La temperatura terapéutica (TT) 33 a 34 °C iniciada precozmente (antes de las 6 horas de vida) y continuado por 72 horas.
- Puede ser pasiva o con equipos servocontrolados: Blanketroll III, Cool Cap y de transporte.
- La EHI es una <u>urgencia tiempo-dependiente</u> tanto en su diagnóstico como en el inicio del tratamiento.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EHI

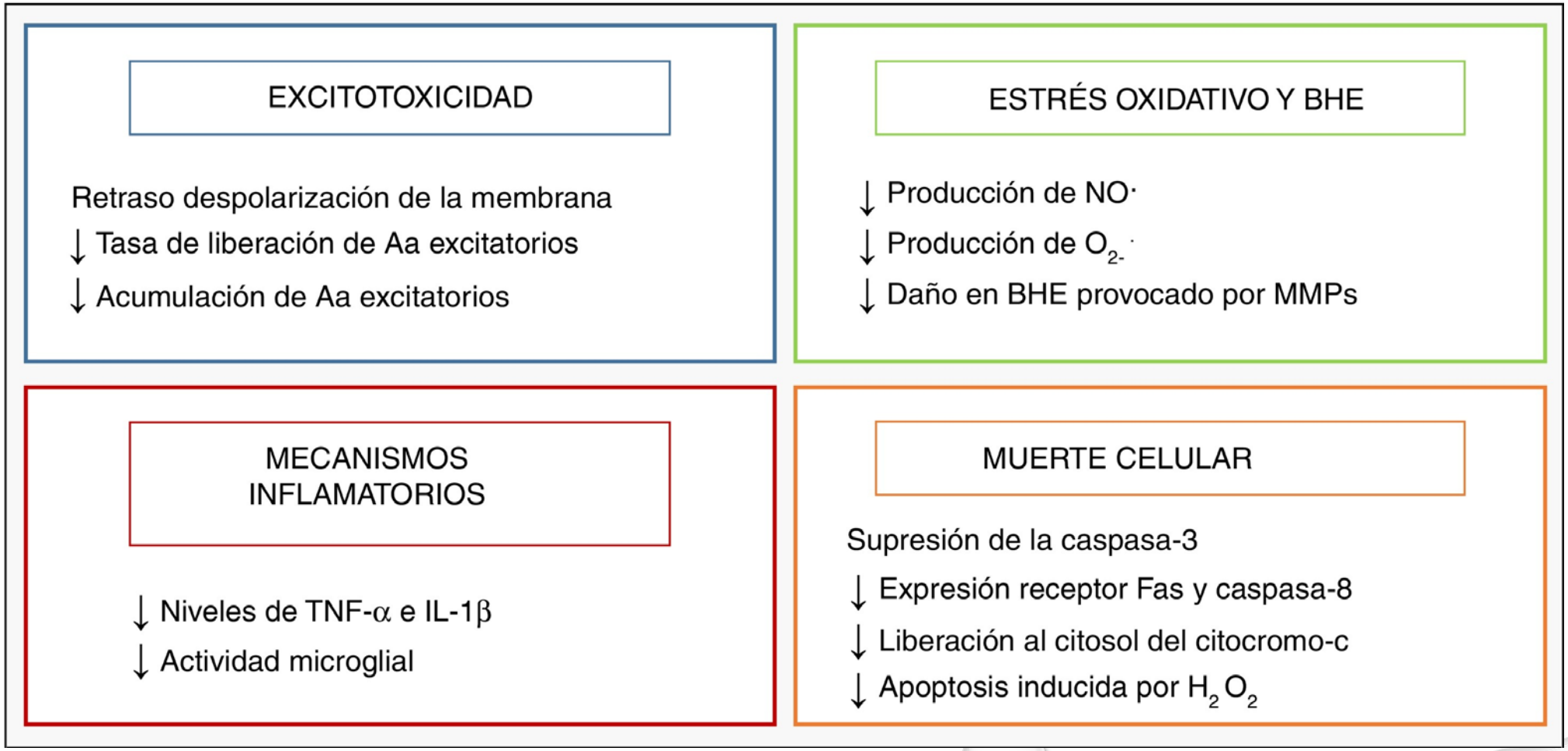


REV NEUROL 2019;68:23-36]



DOWNLOADED FROM HTTP://NEOREVIEWS.AAPPUBLICATIONS.ORG/ BY GUEST ON SEPTEMBER 1, 2016

EFECTO DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT)



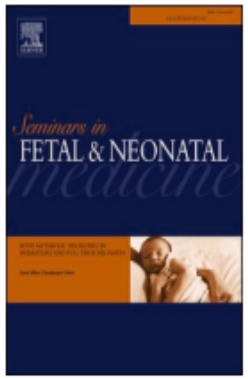
REV NEUROL 2019;68:23-36]

Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 26 (2021) 101303

Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Fetal and Neonatal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/siny



Check for updates

Proposing a care practice bundle for neonatal encephalopathy during therapeutic hypothermia

Pia Wintermark [a,*], Khorshid Mohammad [b], Sonia L. Bonifacio [c], on behalf of the Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee [d]

INTRODUCCIÓN

- En 2010, el Comité Internacional de Enlace sobre Reanimación (ILCOR) recomendó que la hipotermia terapéutica (HT) se considerara como tratamiento estándar de la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) en recién nacidos (RN).

- Los paquetes de atención son prácticas basadas en evidencia que, mejoran la calidad de la atención y resultados en los pacientes.

- Son útiles porque proveen un enfoque secuenciado en el tiempo y reducen las variaciones en el tratamiento.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

DOMINIOS DE MANEJO

- 1. RECONOCIMIENTO DE LA EHI:
  - 1.1 Atención obstétrica.
  - 1.2 Evaluación de la placenta.
- 2. ATENCION EN EL MOMENTO DEL PARTO Y LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA:
  - 2.1 Resucitación.
  - 2.2 Inicio de la hipotermia terapéutica.
  - 2.3 Neuromonitoreo.
- 3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:
  - 3.1 Sistema respiratorio
  - 3.2 Sistema cardiovascular
  - 3.3 Líquidos, electrolitos, nutrición y manejo del sistema renal.
  - 3.4 Manejo de problemas hematológicos.
  - 3.5 Manejo de la infección y/o inflamación.
  - 3.6 Manejo del confort y la sedación.
  - 3.7 Seguimiento y manejo de las convulsiones.
  - 3.8 Imágenes del cerebro.
  - 3.9 Apoyar a los padres e involucrarlos en el cuidado.
- 4. SEGUIMIENTO DE NEONATOS CON EHI

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

1. RECONOCIMIENTO DE LA EHI:

- Capacitar a todo el personal de salud que brinda atención neonatal para identificar la EHI y los criterios para iniciar la HT.

- Realizar una muestra de gasometría de cordón umbilical y/o arteria dentro de 1 h después del nacimiento en todos los RN > 35 semanas con:

  - Antecedentes de un evento centinela perinatal.

  - Reanimación al nacer.

  - Apgar < de 5 a los 10 minutos .

- Remitir al RN con EIH a un centro de TH lo antes posible.

- Se deben considerar otras etiologías de encefalopatia neonatal.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303
PARMENTIER CEJ, ET AL. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2021;0:F1–F7. DOI:10.1136/ARCHDISCHILD-2020-321331

Andes pediatr. 2021;92(6):831-837
DOI: 10.32641/andespediatr.v92i6.4024

Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Juan Fasce[a,b], José Manuel Novoa[c], Paulina Toso[d], Alfredo García-Alix[b,e]

- Dificultad en la categorización de la gravedad de EHI limitada:
  - NO logran captar la amplitud de la disfunción neurológica.
  - Ausencia de estandarización tanto de las maniobras para los diferentes ítems.
  - Dificultad en la clasificación de la gravedad en las primeras seis horas de vida y, particularmente dificulta diferenciar entre EHI leve o moderada.
  - Disponer de un esquema de evaluación clínica bien estandarizado, apoyado en la aEEG recientemente se ha desarrollado y testado una escala puntuada que refleja la gravedad de la EHI.

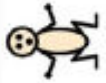
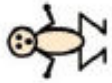
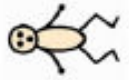
CLASIFICACIÓN DE EHI.

Thompson Score				
Tone	Normal (0)	Hyper (+1)	Hypo (+2)	Flaccid (+3)
Level of Consciousness	Normal (0)	Hyper alert (+1)	Lethargic (+2)	
Fits	None (0)	Infrequent <3 per day (+1)	Frequent >2 per day (+2)	
Posture	Normal (0)	Fisting/cycling (+1)	Strong distal flexion (+2)	Decerebrate (+3)
Moro reflex	Normal (0)	Partial (+1)	Absent (+2)	
Grasp	Normal (0)	Poor (+1)	Absent (+2)	
Sucking reflex	Normal (0)	Poor (+1)	Absent/bites (+2)	
Respiration	Normal (0)	Hyperventilation (+1)	Brief apnoea (+2)	Intermittent Positive Pressure Ventilation (apnoea) (+3)
Fontanel	Normal (0)	Not full tense (+1)	Tense (+2)	

The final score sums the individual points and is interpreted as follows:

- 0-10 : HIE Mild severity
- 11-14 : HIE Moderate severity
- ≥15 : HIE Severe

CLASIFICACIÓN DE EHI.

RATING SCALE FOR NEONATAL ENCEPHALOPATHY (NE - RS)				
Alertness *Apply the stimuli with increasing intensity and leave enough time between stimuli to observe the infant's complete reaction*				
0	**1**	**2**	**6**	**8**
Wakes up without difficulty and keeps alert for more than 30 seconds	Wakes up with some difficulty to non-noxious stimuli. Alertness is slightly shortened	Difficulty in waking up to noxious stimuli. When awake stays alert for a few seconds (≤ 6 seconds)	Wakes up with great difficulty to noxious stimuli, quickly falls asleep	Not waking up to noxious stimuli
Posture (muscular tone) *Infant lying supine; look at the position of legs and arms*				
0	**1**	**2**	**6**	**8**
				
Adequate flexion and adduction of the limbs	Poor flexion and adduction in the upper limbs	Poor flexion and adduction in both upper and lower limbs	Severe hypotonia or tonic posture (non-sustained)	Flaccid or sustained tonic posture (decerebration or decortication)
Spontaneous motor activity *Without stimulating the infant, pay attention to the spontaneous movement pattern and whether it involves different parts of the body in different directions and speeds (complexity & variability), and if movements seem to be linked (fluidity)*				
0	**1**	**2**	**6**	**8**
Fluent, variable and complex movements	Fluent and variable but excessive tremor and startles	Decreased; monotonous with poor variability and complexity	Greatly diminished activity	Absence of activity or continuous tremor at rest
Motor response elicited by stimuli *Pay attention to the motor response following gradual stimuli*				
0	**1**	**2**	**6**	**8**
Vigorous, alternating limb movements	Normal motor response but few movements	Withdrawal movements involving more than only the stimulated limb	Withdrawal response involving only the stimulated extremity	Absent or stereotyped; can mimic decorticate or decerebrate posturing

CLASIFICACIÓN DE EHI.

Myotatic reflexes

Pay attention to the trigger threshold, the amplitude of the motor response, and the extension of the reflexogenic zone

Patellar reflex; place the knee slightly bent and tap on the tendon.

Adductor reflex; place a finger over the tendon and tap on it.

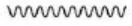
Achilles reflex; tap a finger placed over the distal plantar surface of the foot.

0	1	2	6	8
Normal	Hyperactive	Hypoactive	Absent	—

Breathing Pattern

0	1	2	6	8
Spontaneous (A) or Kussmaul (B)	—	Periodic breathing	—	Central hyperpnea (A), apneustic (B), Biot (C), ataxic (D) or apnea

A



B

A

B

C

D

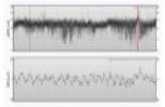
Clinical seizures

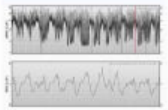
0	1	2	6	8
Absent	—	—	Single (≤ 1/hour)	Repeated (> 1/h) or status

Amplitude-integrated electroencephalographic seizures

Confirmation on raw EEG is mandatory to identify repetitive spikes or sharp-wave activity with a duration >10 seconds

0	1	2	6	8
Absent	—	—	Single (≤ 1/hr)	Repeated (>1/h) or status

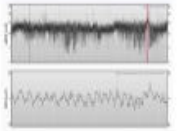


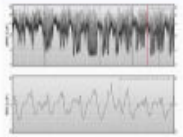


Amplitude-integrated electroencephalogram background pattern*

Pay attention to the band pattern and the lower and upper margins of the amplitude (voltage) of the EEG activity

0	1	2	6	8
Absent	—	—	Single (≤ 1/hr)	Repeated (>1/h) or status

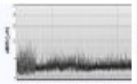


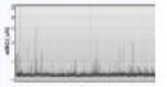


Amplitude-integrated electroencephalogram background pattern*

Pay attention to the band pattern and the lower and upper margins of the amplitude (voltage) of the EEG activity

0	1	2	6	8
CNV. SWC	CNV. No SWC	Discontinuous voltage	Burst-suppression	Low voltage or flat trace





—, not applicable; CNV: continuous normal voltage; h: hour; SWC: sleep-wake cycling

**Continuous normal voltage*: narrow band, continuous and variable activity with lower margin at >5μV and upper margin at 10-50μV. *Discontinuous voltage*: wide band, discontinuous activity with variable lower margin at <5μV and upper margin at >10μV. *Burst-suppression*: narrow band with amplitude at <5μV without variability and bursts with amplitude >25μV. *Continuous low voltage*: narrow band with lower margin at <5μV and upper at <10μV. *Flat trace*: isoelectric trace with both lower and upper margins at <5μV. *Sleep-wake cycling*: smooth cyclic variations of the amplitude with periods of broader (quite sleep) and narrower (wakefulness or active sleep) bandwidth.

Viewpoint

Neonatal encephalopathy and potential lost opportunities: when the story fits, please cool

Mohamed Ali Tagin ,[1] A J Gunn [2]

- El score de APGAR:
  - Tiene debilidades metodológicas y la confiabilidad interobservador es pobre.
  - Algunos recién nacidos con puntajes de Apgar ≥6 desarrollaron encefalopatía de moderada a grave.

- El pH de cordón:
  - Está débilmente asociado con el riesgo de encefalopatía, puede ocurrir a valores de pH más altos que los usados en ECAs.
  - Vesoulis et.: gases de cordón con umbral de **pH ≤ 7.10 + examen neurológico** detectan un mejor inicio oportuno de la HT.

- Usar **el lactato por encima de 72 mg / dL como marcador de hipoxia**: se relaciona con encefalopatía hipóxico-isquémica.

- **El electroencefalografía (EEG):** mucho más objetivo de EHI, pero necesita un entrenamiento significativo.

- Los sobrevivientes de encefalopatía leve tenían una tasa más alta de discapacidad que los RN sanos y tenían resultados cognitivos similares a los de los niños con encefalopatía moderada.

TAGIN MA, GUNN AJ. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2021;106: F458 – F459. DOI: 10.1136 / FETALNEONATAL-2021-321696

1. RECONOCIMIENTO DE LA EHI:

- **<u>1.1 Atención obstétrica:</u>**

- Obtener una historia obstétrica detallada ⟶ Identificar factores de riesgo.
- La cardiotocografía, la ecografía y otros métodos de monitorización fetal predicen mal la asfixia al nacer.
- La capacitación periódica de todo el personal de salud del área obstétrica en la interpretación de cardiotocografía e identificación de eventos centinelas.

- **<u>1.2 Evaluación de la placenta:</u>**
- La patología de la placenta esta asociada con la gravedad de la EHI y el resultado adverso a pesar de la TH.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

2. ATENCIÓN EN EL MOMENTO DEL PARTO Y LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA

- **2.1 Reanimación:**
- Implementar un programas de reanimación neonatal con capacitación continua de todo el personal de salud que atiende recién nacidos.
- Tener al menos 1 proveedor de reanimación neonatal en cada parto.
- La reanimación inicial debe realizarse con aire ambiente, si persiste bradicardia y desaturación ↑ FiO2.
  - Saugstad et al. mostró más tarde en un metanálisis una **reducción significativa del 31 % de la mortalidad neonatal** entre los recién nacidos a término **reanimados con aire ambiental** en lugar del 100 % de O2.
  - **reducción del grado de gravedad de la EHI** en los **recién nacidos que recibieron solo aire ambiental** durante la reanimación.
- La reanimación con volumen → solución salina normal o transfusión si hay anemia.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

2. ATENCION EN EL MOMENTO DEL PARTO Y LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA

- **<u>2.2 Inicio de la hipotermia terapéutica:</u>**

- Usar escala de evaluación de EHI dentro de la primera hora de vida (examen neurológico, Gases de cordón, lactato sérico, aEEG). ⟶ repetirlos de forma seriada durante las 6 h de vida.

- Seguir los criterios establecidos y evitar práctica innovadora.
  - 1. ¿Usar hipotermia tardía (> 6 – 12 horas de vida)?
  - 2. ¿HT en EHI leve?
  - 3. ¿HT en prematuro tardío (> 35 semanas)?
- La HT debe iniciarse lo antes posible.

- Control de temperatura central y uso dispositivos servocontrolados.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

Viewpoint

Neonatal encephalopathy and potential lost opportunities: when the story fits, please cool

Mohamed Ali Tagin [1], A J Gunn [2]

- Observar durante al menos 6 horas y realizar examen neurológico frecuente, cuidadoso y completo a los RN
- La decisión de tratar debe basarse en el contexto clínico, y las guías para la hipotermia terapéutica deben usarse como una dinámica auxiliar en lugar de restrictiva para tratar.

Editorial

Hypothermia for neonatal encephalopathy: how do we move forward?

Seetha Shankaran [1], Abbot Laptook,[2] Sudhin Thayyil[3]

- La inclusión de la HT basada solo en el contexto clínico tiene desventajas (sobretratamiento, iatrogénia).
- El examen neurológico e interpretación de aEEG debe ser realizado por examinadores capacitados y se pueden complementar entre si.

SHANKARAN S, LAPTOOK A, THAYYIL S. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2022;107: F4 – F5. DOI: 10.1136 / FETALNEONATAL-2021-32256

TAGIN MA, GUNN AJ. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2021;106: F458 – F459. DOI: 10.1136 / FETALNEONATAL-2021-321696

Andes pediatr. 2021;92(6):831-837
DOI: 10.32641/andespediatr.v92i6.4024

Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Juan Fasce[a,b], José Manuel Novoa[c], Paulina Toso[d], Alfredo García-Alix[b,e]

- 1. EHI moderada y severa hipotermia tardía > 6 horas?:
- La HT entre 6 y 12 h puede tener efectos terapéuticos en los neonatos con EHI moderada, pero no así en aquellos con HIE grave.

- 2. HT en EHI leve?
  - Un 16% de los neonatos con EHI leve presenta puntuaciones cognitivas menores de 85%, por lo que se ha planteado la posibilidad de incluirlos en los programas de HT .

- Indicación de HT en prematuros < 35 Semanas??
  - Efectos adversos más marcados : Hemorragia intracraneal, infecciones nosocomiales y peor oxigenación
  - Estos efectos nocivos no parecen presentarse en nacidos de pretérmino de 35 y 36 Semanas, por lo que podemos considerar HT en estos pacientes.
  - Es necesario realizar ECAs antes de generalizar esta intervención terapéutica en nacidos de pre término menores a 35 Semanas.

FASCE ET AL. (2021). HIPOTERMIA TERAPÉUTICA . ANDES PEDIATRICA, 92(6), 831-837.

Editorial

Hypothermia for neonatal encephalopathy: how do we move forward?

Seetha Shankaran ,[1] Abbot Laptook,[2] Sudhin Thayyil[3]

- ***1. ECA de hipotermia tardía?:*** Resultado primario: muerte o discapacidad
  - Resultados: Reducción de resultado primario del 76%, con un riesgo relativo ajustado (aRR) de 0,86, (IC) del 95% (0,58 a 1,29).

- 2. HT EN EHI LEVE?
  - La tasa de problemas del neurodesarrollo en bebés con encefalopatía leve fue 22% . (más común retraso leve en el desarrollo).
  - Se requiere un ECA con el poder estadístico adecuado que evalúe la seguridad y eficacia de la hipotermia para la encefalopatía leve.

- 3. Es segura la HT de bebés prematuros con EHI?:
- Los estudios VON y TOBY, incluyen a los recién nacidos prematuros tratados con hipotermia sin información sobre el seguimiento a largo plazo.

SHANKARAN S, LAPTOOK A, THAYYIL S. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2022;107: F4 – F5. DOI: 10.1136 / FETALNEONATAL-2021-32256

Seminars in Fetal and Neonatal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/siny

Cooling in mild encephalopathy: Costs and perils of therapeutic creep

Vijay Kumar [a,1], Mani Singla [b,1], Sudhin Thayyil [a,*]

- El avance terapéutico del enfriamiento en la encefalopatía leve ha aumentado a nivel mundial
- Registrar con precisión la estadificación de la encefalopatía.
- No hay evidencia que sugiera que la hipotermia terapéutica pueda reducir la lesión cerebral ni mejorar los resultados en EHI leve.
- Hay solida evidencia preclínica de la apoptosis inducida por enfriamiento en cerebros no lesionados y el aumento de las morbilidades a corto plazo,
- Los RN encefalopáticos con aEEG normal o levemente anormal tengan una encefalopatía leve
- No se les debe terapia de enfriamiento fuera del contexto de un ensayo clínico.

HT TARDÍA: JAMA 2017

Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

A Randomized Clinical Trial

Abbot R. Laptook, MD; Seetha Shankaran, MD; Jon E. Tyson, MD, MPH; Breda Munoz, PhD; Edward F. Bell, MD; Ronald N. Goldberg, MD; Nehal A. Parikh, DO, MS; Namasivayam Ambalavanan, MD; Claudia Pedroza, PhD; Athina Pappas, MD; Abhik Das, PhD; Aasma S. Chaudhary, BS, RRT; Richard A. Ehrenkranz, MD; Angelita M. Hensman, MS, RNC-NIC; Krisa P. Van Meurs, MD; Lina F. Chalak, MD, MSCS; Shannon E. G. Hamrick, MD; Gregory M. Sokol, MD; Michele C. Walsh, MD, MS; Brenda B. Poindexter, MD, MS; Roger G. Faix, MD; Kristi L. Watterberg, MD; Ivan D. Frantz III, MD; Ronnie Guillet, MD, PhD; Uday Devaskar, MD; William E. Truog, MD; Valerie Y. Chock, MD, MS-Epi; Myra H. Wyckoff, MD; Elisabeth C. McGowan, MD; David P. Carlton, MD; Heidi M. Harmon, MD, MS; Jane E. Brumbaugh, MD; C. Michael Cotten, MD, MHS; Pablo J. Sánchez, MD; Anna Maria Hibbs, MD; Rosemary D. Higgins, MD; for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

JAMA October 24/31, 2017 Volume 318, Number 16

- 21 centros de USA. N=168 Recién nacidos.
- Abril de 2008 y Julio de 2014
- Seguimiento se completó en Julio 2016.
- Estratificación:
- menor ó=12 hrs y mayor 12h de vida.
- Grado de EHI mod-sev

- Intervención:
  - Hipotermia durante 96 horas
  - Recalentamiento 0,5 ºC por hora.

- Conclusión:
  - La HT iniciada entre **6-24 hrs después del nacimiento** mostró en los pacientes tratados un **76% de probabilidad de disminución de algún grado de discapacidad o muerte a los 18-22 meses** de seguimiento.

Jia et al. BMC Pediatrics (2018) 18:50
https://doi.org/10.1186/s12887-018-1013-2

BMC Pediatrics

RESEARCH ARTICLE Open Access

Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Wen Jia, Xiaoping Lei, Wenbin Dong and Qingping Li*

- **OBJETIVO:** evaluar a l52 RN con EHI según los cambios en el aEEG y los niveles de a enolasa específica de neuronal (NSE) antes y después de la HT < 6 h VS de 6-12 h.

- **RESULTADOS:** En EHI leve y moderada la HT temprana y tardía tiene efectos curativos. En RN con EHI grave, solo la HT temprana.
- Los RNcon HIE leve tienen una función cognitiva deficiente → memoria más baja VS RN sin EHI.

- El aEEG:
  - Esta es la **única forma** de detectar **convulsiones subclínicas y cambios reversibles** de la función cerebral.
  - Puede **confirmar la EHI** dentro de las 6 h después de EHI
  - Podría predecir el desarrollo neurológico anormal con una **especificidad del 82 %,** una **VPP del 85 %** y un **VPN** del 100 %.
  - aEEG fue un **método efectivo para monitorear.**

- Los niveles de NSE en recién nacidos con EHI moderadamente grave eran más altos que en aquellos con EHI leve.

Original research

Outcome of non-cooled asphyxiated infants with under-recognised or delayed-onset encephalopathy

Corline E J Parmentier,[1] Sylke J Steggerda,[2] Lauren C Weeke,[1] Monique Rijken,[2] Linda S De Vries ,[1,2] Floris Groenendaal [1]

- **<u>Todos</u>** los lactantes con **<u>asfixia perinatal leve y convulsiones de <24</u>** horas de vida que no recibieron TH presentaron **<u>anomalías en la</u>** <u>RM</u>.
- **<u>Más del 50% tuvo un resultado adverso neurológico</u>**.

- En el grupo de resultados adversos:
  - Se encontró una tasa más alta de bebés con un **patrón de aEEG de BS** (p = 0,003).
  - Las puntuaciones de **Thompson fueron más altas** (p = 0,027).
  - En la RM cerebral mayor proporción tenía lesión de **BGT o lesión casi total.**

PARMENTIER CEJ, ET AL. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2021;0:F1–F7. DOI:10.1136/ARCHDISCHILD-2020-321331

2. ATENCION EN EL MOMENTO DEL PARTO Y LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA

- **<u>2.2 Inicio de la hipotermia terapéutica:</u>**

- Enfriamiento pasivo:

  - Uso de protocolos estrictos hasta que un recién nacido pueda llegar a un centro de TH.
  - Evitar la hipertermia (>37.5 ◦C), ya que se asoció con un resultado adverso.

- Si persiste la acidosis en gases arteriales → considerar otras etiologías de encefalopatía.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

Editorial

Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: importance of early management

Topun Austin ,[1] Ela Chakkarapani [2]

- El estudio (TOBY): El mejor outcome a nivel motor si se aplica la HT en las primeras 3 horas posparto.

- ***Estudio de hipotermia pasiva en el transporte de transferencia de RN en Inglaterra:***

  - Solo el 39% de los RN llegaron al centro de enfriamiento (CE) dentro del rango de TT (33 - 34 ° C),

  - El 34% de los RN llegaron con sobreenfriamiento.

2. ATENCION EN EL MOMENTO DEL PARTO Y LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA

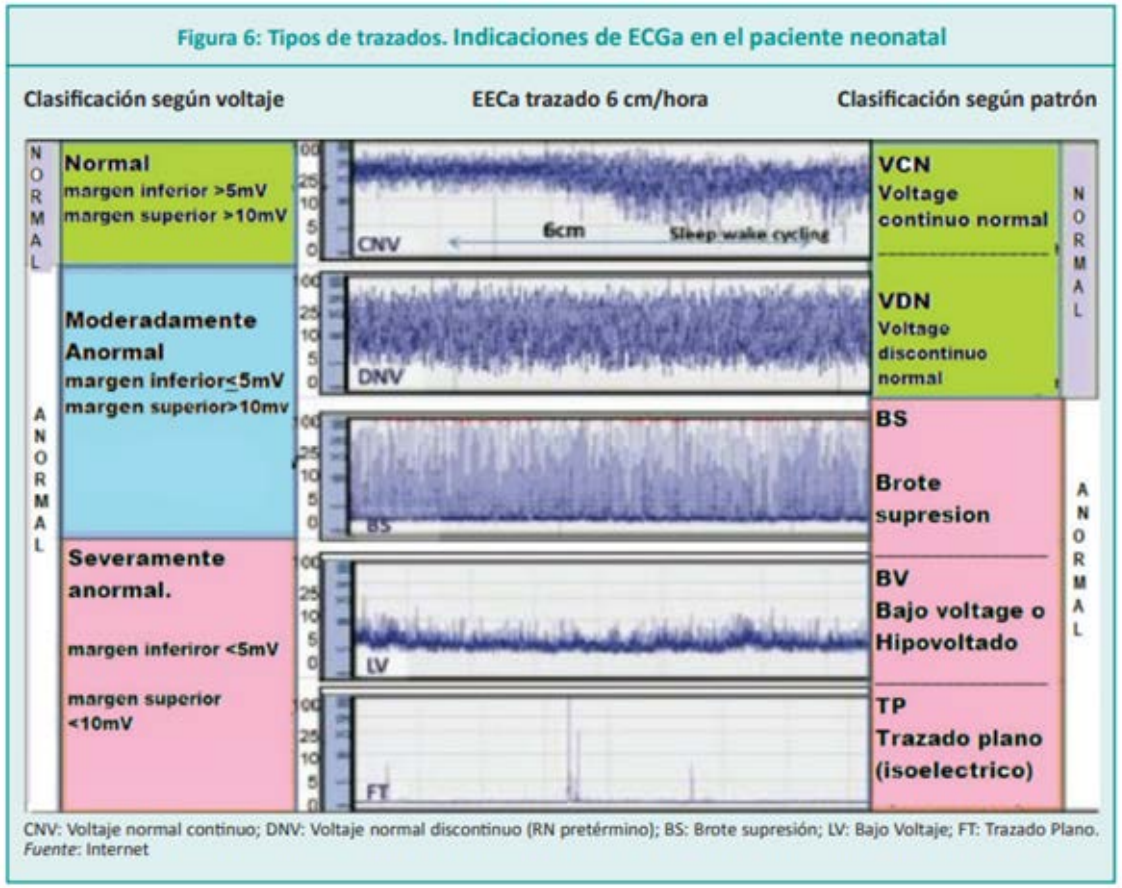
- **2.3 Neuromonitoreo:**

- Uso de electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG)o electroencefalograma de video convencional y continuo (cEEG).
  - Para la detección, y el manejo de las convulsiones.
  - Disminuye el uso innecesario de fármacos anticonvulsivos (FAC).
  - Disminución de días de hospitalización.
  - Mejorar el resultado neurológico a largo plazo al usar FAC de forma oportuna

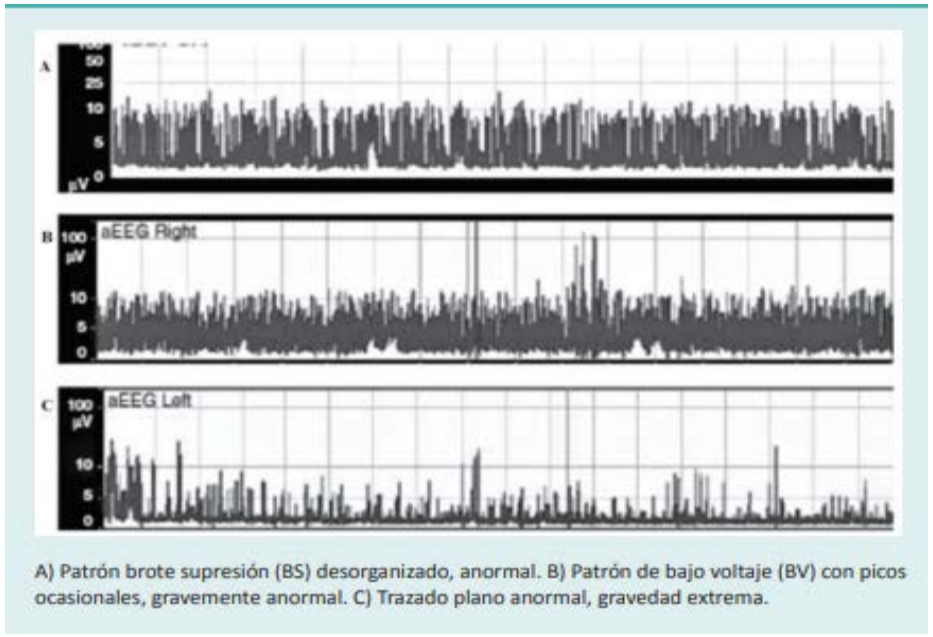
  .
- El aEEG es útil en la identificación de EHI cuando hay dudas.
- La falta de aEEG no debe retrasar el inicio de TH.
- El uso de la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) si esta disponible.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

TRAZADOS EN ELECTROENCEFALOGRAMA AMPLITUD INTEGRADA

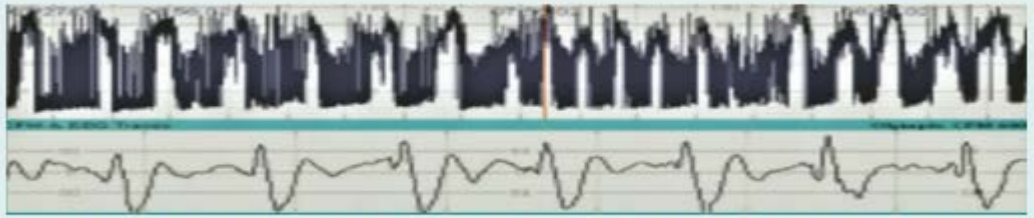


CNV: Voltaje normal continuo; DNV: Voltaje normal discontinuo (RN pretérmino); BS: Brote supresión; LV: Bajo Voltaje; FT: Trazado Plano.
Fuente: Internet



A) Patrón brote supresión (BS) desorganizado, anormal. B) Patrón de bajo voltaje (BV) con picos ocasionales, gravemente anormal. C) Trazado plano anormal, gravedad extrema.

Figura 8. Trazado de estatus convulsivo



Patrón de fondo: dientes de pescado o serrucho. *Fuente*: Recomendación para el tratamiento con hipotermia e recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 3:s38-s52/s38.

Evaluación del ¨patrón de fondo¨ o ¨trazado base¨

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

- **<u>3.1 Sistema respiratorio:</u>**
  - Los RN pueden ser intubados durante la reanimación, pero se pueden extubar durante la HT:
    - Paciente con estabilidad hemodinámica.
    - sin enfermedad pulmonar del parénquima.
    - sin hipertensión pulmonar persistente grave
    - sin convulsiones refractarias

  - **La ventilación mecánica (VMI) :**
    - Modo ventilatorio: (SIMV) sin soporte de presión.
    - Aire humidificado y temperado a 37ª C.
    - **PCO2 objetivo → 40–50 mmHg.**
    - **PaO2 objetivo → 50-80 mmHg.**

Corregir los valores de gases arteriales a la temperatura real del neonato (medidor de GSA)

HT: ↑ pH, ↓ pCO2

Por cada °C ↓ T° : el Ph ↑ 0,015.
la PCO2 ↓ 4%
la PO2 ↓ 7% .

  - Se desaconseja el uso de tampones alcalinos para corregir el pH.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

EVALUACIÓN CON EXÁMENES DE LABORATORIO.

- A lo menos cada 12 h:
  - Glicemia,.
  - Calcio iónico.
  - Electrolitos plasmáticos.
  - Gases arteriales: Medidos en laboratorio a 37 °C, por lo cual la pCO2 se multiplica por factor 0,83.

- Cada 24 h:
  - Pruebas hepáticas,.
  - Estudio de coagulación.
  - nitrógeno ureico.
  - magnesio, fósforo.
  - orina completa.
  - Enzimas cardíacas,
  - ácido láctico.
  - Hemograma y PCR

REV CHIL PEDIATR 2012; 83 (5): 492-501

children

MDPI

Article

Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns

Stamatios Giannakis [1], Maria Ruhfus [2], Mona Markus [1], Anja Stein [2], Thomas Hoehn [1], Ursula Felderhoff-Mueser [2] and Hemmen Sabir [2,3,4,*]

- El estudio actual se realizó para comparar recién nacidos asfixiados refrigerados ventilados y no ventilados en dos UCIN grandes en Alemania.
- La necesidad de VMI fue significativamente mayor en los recién nacidos con asfixia más grave.
- Los RN intubados tenían valores significativamente más bajos de pCO2 mínima media durante las primeras 6 y 72 h después del nacimiento en comparación con los RN que respiran espontáneamente.
- La combinación de VMI y pCO2 < de 30mmHg o FiO2 >0,60 son significativamente más altos en recién nacidos con resultados adversos a corto plazo.
- Estrecha vigilancia de los parámetros ventilatorios y pCO2 durante TH.
- Una FiO2 por encima de 0,40 dentro de las primeras 6 horas e hiperoxia severa (paO2 > 200 mmHg) durante los primeros 20 a 120 minutos de vida se asociaron con resultados adversos en RN asfixiados enfriados.

CHILDREN 2021, 8, 430. HTTPS://DOI.ORG/10.3390/CHILDREN8060430

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

- **<u>3.2 Sistema cardiovascular:</u>**

- Efecto de la HT: bradicardia, reducción del GC y de la contractilidad cardíaca → disfunción cardíaca, inestabilidad hemodinámica, hipotensión sistémica e hipertensión pulmonar.

- Drogas Vasoactivas (DVA):
  - No esta determinado el umbral de PA para el inicio de DVA.
  - Primera línea: Dopamina.
  - Segunda línea: norepinefrina <0,1 mcg/kg/min, hidrocortisona, dobutamina ≤10 mcg/kg/min y/o epinefrina <0,1 mcg/kg/min.

- En hipertensión pulmonar aguda con o sin aspiración de meconio → óxido nítrico inhalado, milrinona y/o sedación.

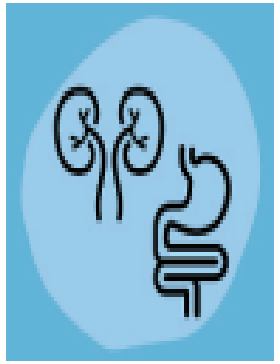
- No hay evidencia que biomarcadores cardiovasculares usar EHI; realizar ecocardiografía siempre.

- En casos refractarios → oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) → Continuar la HT.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

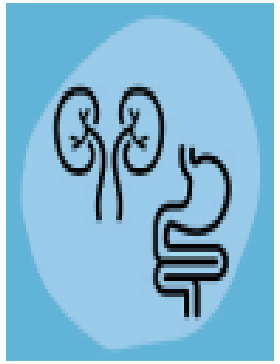
- **3.3 Líquidos, electrolitos, nutrición y manejo del sistema renal.**



- La lesión renal aguda (IRA), contribuyen a la mortalidad y morbilidad.
- Comenzar con líquidos a 60-70 ml/kg/día el primer día de vida. Luego, debe individualizarse.
- Estrecha vigilancia:
  - Diuresis.
  - el balance de líquidos.
  - la creatinina.
  - los electrolitos.
- Evitar una mayor restricción de líquidos y sodio → hipoglucemia, IRA y lesión neurológica.
- Dialisis en: → sobrecarga de líquidos y/o uremia.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:



- **3.3 Líquidos, electrolitos, nutrición y manejo del sistema renal:**

- Hiponatremia → - Perdida urinaria de sodio por la disminución de la reabsorción tubular de sodio,
  - La sobrecarga hídrica iatrogénica.
  - El síndrome de producción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
- Evitar la restricción de la ingesta de sodio. → Mayor riesgo de hiponatremia y LRA.
- Hiperpotasemia durante la fase de recalentamiento → mayor vigilancia en RN con LRA.
- Hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia → corregir líquidos endovenosos (LEV).

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

Perinatal Brain Injury

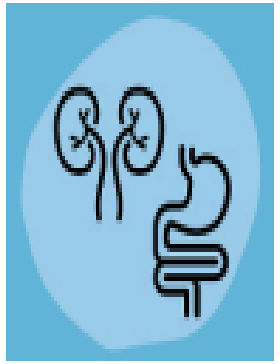
Mechanisms, Prevention, and Outcomes

Christopher M. Novak, MD[a], Maide Ozen, MD[b,c], Irina Burd, MD, PhD[c,d,e,*]

- Sulfato de magnesio:
- Puede estabilizar el tono vascular, reducir la lesión por reperfusión, reducir la lesión mediada por citoquinas y mejorar la lesión neuronal en modelos animales.
- **Disminución** significativa en la tasa de **parálisis cerebral moderada o grave** con la administración prenatal de sulfato de magnesio a madres con riesgo de parto antes de las 32 semanas (RR, 0,55; IC 95 %, 0,32– 0,95).
- Un metanálisis de 2016 de 6 ensayos controlados aleatorizados y 5 estudios de cohortes que incluyeron a 18 655 bebés prematuros y mostraron una disminución estadísticamente significativa en la PC de moderada a grave (OR, 0,61; IC 95 %, 0,42–0,89).
- En enero de 2016, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, respaldado por la Sociedad de Medicina Materno Fetal, reafirmó su recomendación sobre el uso de sulfato de magnesio como agente neuroprotector fetal en casos de parto prematuro anticipado antes de las 32 semanas de gestación.

NOVAK ET AL CLIN PERINATOL(2018). HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.CLP.2018.01.015

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:



- **3.3 Líquidos, electrolitos, nutrición y manejo del sistema renal.**
- No hay evidencia para recomendar LEV versus nutrición parenteral (NP).
- Monitorear de cerca la glucosa. Evitar Hipoglicemia e hiperglicemia [> 150 mg/dL].
- Estimulo incremental de nutrición enteral (con leche materna) en RN hemodinámicamente estables.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

- **<u>3.4 Manejo de problemas hematológicos</u>**:

1) Transfundir plaquetas si conteo < 25 000/mL y no hay sangrado.

2) Transfundir plasma fresco congelado (PFC) en caso de sangrado o con PT o PTTa > de 1,5 veces.

3) Transfundir crioprecipitado si el fibrinógeno < de 1,5 g/dL.

4) Administrar vitamina K adicional si PT está elevado.

5) Transfundir glóbulos rojos si la hemoglobina < de 10.0-11.0 g/L .

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

- **<u>3.5 Manejo de la infección y/o inflamación</u>**.

- Si hay infección, sepsis y/o meningitis y tratar según sea necesario.

- La infección se ha asociado con un aumento de la inflamación sistémica, la leucocitosis y con un aumento del resultados negativos.

- El recuento de glóbulos blancos es significativamente mayor durante los primeros 3 días de vida en recién nacidos con EHI tratados con HT y resonancia magnética anormal.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

- **<u>3.6 Manejo del confort y la sedación:</u>** → Considerar un enfoque no farmacológico.
- No es necesaria la sedación para mantenerse intubados → aumenta tiempo en VMI.
- Debe titularse con cuidado. → Preferir BIC que los bolos intermitentes.
- La sedación debe suspenderse durante el recalentamiento.
- La morfina tiene la evidencia más fuerte en términos de seguridad durante la HT.
- Las benzodiazepinas, solo si es necesario → hipotensión, bradicardia, falso registro aEEG.
- BIC de dexmedetomidina (PRECEDEX) en dosis bajas → Bradicardia.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

Andes pediatr. 2021;92(6):831-837
DOI: 10.32641/andespediatr.v92i6.4024

ACTUALIDAD

Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Juan Fasce[a,b], José Manuel Novoa[c], Paulina Toso[d], Alfredo García-Alix[b,e]

ELSEVIER

journal homepage: https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine

Research paper

Morphine and fentanyl exposure during therapeutic hypothermia does not impair neurodevelopment

Julia K Gundersen[a,b], Ela Chakkarapani[b], Sally Jary[b], David A Menassa[a,c], Emma Scull-Brown[b], Adam Frymoyer[d], Lars Walløe[a], Marianne Thoresen[a,b,*]

- Estudios preclínicos mostraron que el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la HT.
- Mejoría de la eficacia terapéutica de la HT
- Paciente sedado con un NNT de 4 VS NNT de 6-9 cuando no hay sedación.
- 282 bebés nacidos entre 2007 y 2017. → La administración de opioides (morfina o fentanilo), no hay evidencia de asociación entre la dosis acumulada y el desenlace motor, cognitivo o en el lenguaje a los 18-24 meses de edad.
- La gravedad de la asfixia y la duración de la ventilación permanecieron prácticamente sin cambios.
- La Dexmedetomidina produce menos compromiso de la función respiratoria y motilidad gastrointestinal, pero produce bradicardia, aumentando inestabilidad hemodinámica.

FASCE ET AL. (2021). HIPOTERMIA TERAPÉUTICA . ANDES PEDIATRICA, 92(6), 831-837.

J.K. GUNDERSEN ET AL. / ECLINICALMEDICINE 36 (2021) 100892

- Efecto de HT en PK/PD:

  - La HT disminuye la afinidad de las enzimas de Citocromo P450 por algunos medicamentos y reacciones de fase I.

Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. Crit Care Med. 2007;35(9):2196– 2204

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

- **<u>3.7 Seguimiento y manejo de las convulsiones:</u>**
- Diagnóstico cuando hay una correlación con EEG.→ El videoelectroencefalograma continuo (cEEG) es el estándar de oro.
- El electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) se debe utilizar cuando hay cEEG.

- El fenobarbital → agente de primera línea.
- La fenitoína → agente de segunda línea.
- El levetiracetam tiene mal desempeño en una comparación directa con el fenobarbital.
- Los anticonvulsivantes se pueden suspender de manera segura antes del alta hospitalaria.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:

- **<u>3.8 Imágenes del cerebro:</u>**
- Es útil para identificar y ver extensión de la lesión cerebral, pronostico y excluir otras etiología.
- Realizar ecografía de cabecera temprana (1ddv) para descartar una hemorragia intracraneal, lesiones prenatales y otros diagnósticos.
- la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral es la técnica de imagen preferida.
- Realiza (RMN) cerebral temprana (días 2 a 5 de vida) para el diagnóstico y pronóstico.
- La HT no debe interrumpirse para obtener las neuroimágenes.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

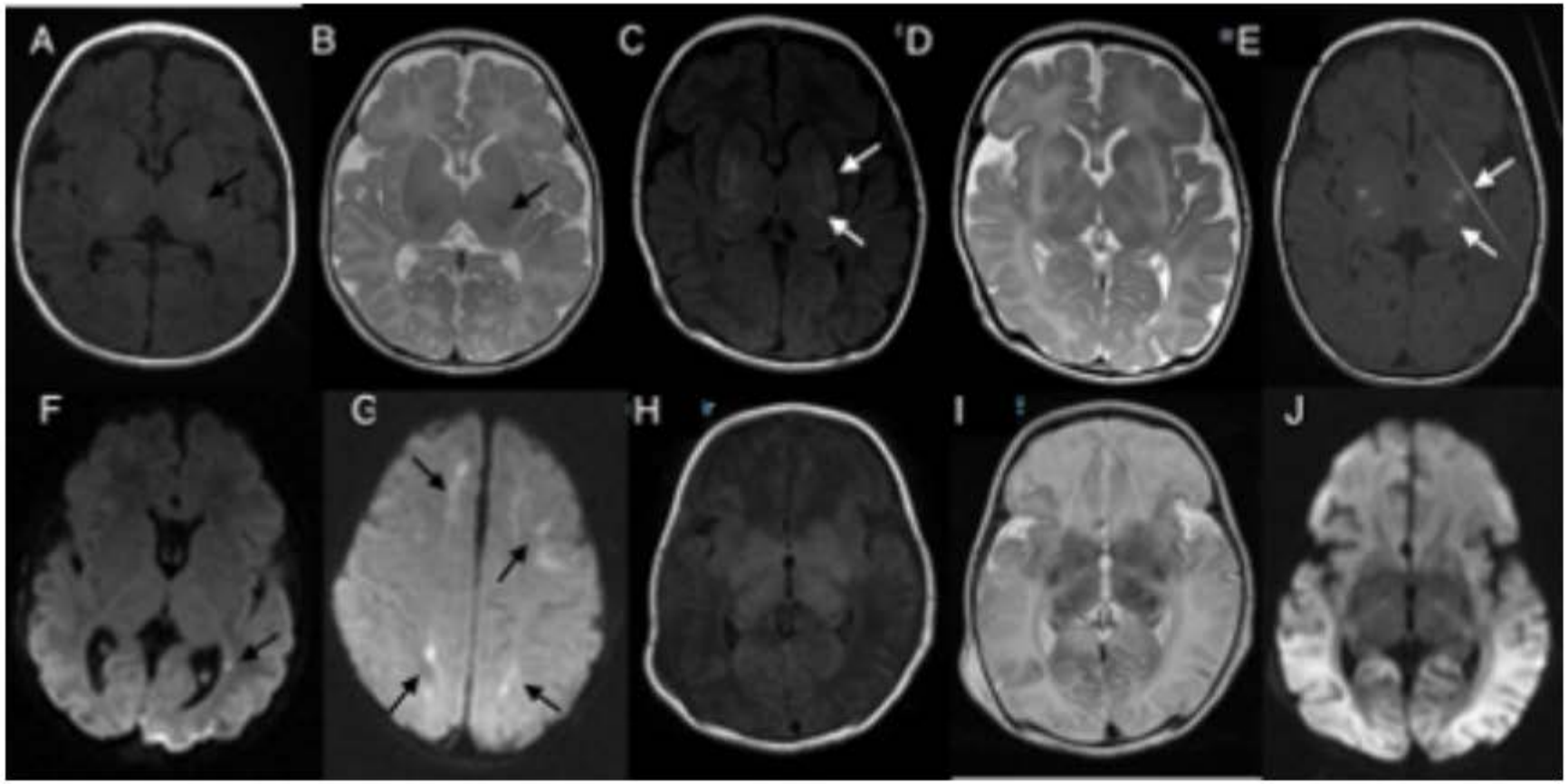
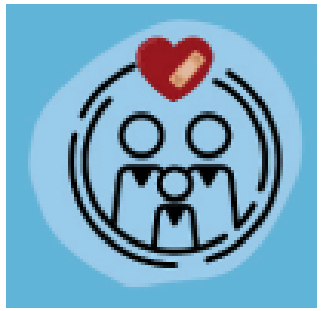


Figura 1: Distintos tipos de lesión en EHI. secuencias T1 (A) y T2 (B) normales, la flecha muestra el brazo posterior de la cápsula interna mielinizado. En C (T1) y D (T2) se muesta un ejemplo de lesión de GBT, las flechas señalan la lesión del putamen y tálamo ventro-lateral. En E las flechas muestran la lesión de ganglios basales y tálamo en una IRM reaizada entre el día 14 y 21 de vida. Las figuras F y G muestan lesiones PPV y de áreas limítrofes respectivamente en la técnica de difusión. Las figuras H (T1), I (T2) y J (DWI) muestran un patrón difuso de lesión con la imagen característica de cerebro blanco en la difusión (J)

HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.ANPEDI.2021.01.014.

3. CUIDADOS DURANTE LOS PRIMEROS DIAS DE VIDA:



- **3.9 Apoyar a los padres e involucrarlos en el cuidado:**
- Toma de decisiones compartida para discutir el manejo de los recién nacidos.
- La comunicación oportuna, transparente y consistente ayuda a los padres.
- Incluir personal de apoyo, trabajadores sociales, psicólogos de la unidad y capellanes.
- La derivación a grupos de apoyo de pares y programas longitudinales de salud mental.
- Se debe alentar a los padres a estar presentes junto a la cama y participar en el cuidado de su recién nacido.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

- **<u>3.10 Cuidados de la piel:</u>**
- Complicación de la HT: necrosis grasa subcutánea.
- Factores de riesgo: GEG, macrosomía, inestabilidad hemodinámica durante los primeros días de vida y la restricción de líquidos.
- Prevención: reposicionar regularmente a los RN durante la TH.
- La complicación importante de la necrosis grasa subcutánea es la hipercalcemia.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

4. SEGUIMIENTO DE NEONATOS CON EHI

- En ensayos más recientes, hasta el 29 % de los recién nacidos tratados siguen desarrollando resultados adversos a pesar de la TH.
  - RNM precoz y antes del alta.
  - Potenciales evocados auditivos y visuales.
  - Control Neurológico ambulatorio.
  - Bayley III entre 18-24 meses.
  - Potenciales cognitivos.

- Derivación temprana a equipos de desarrollo infantil para apoyo familiar e intervenciones tempranas.

- Las intervenciones tempranas de neuroplasticidad, pueden mejorar los resultados cognitivos y motores a largo plazo.

P. WINTERMARK ET AL. SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26 (2021) 101303

DISCUSIÓN

- Todos los lactantes con asfixia perinatal leve y convulsiones de <24 horas después del nacimiento que no recibieron TH presentaron anomalías en la RM. Más del 50% tuvo un resultado adverso del desarrollo neurológico.
- ***Filippi*** y col. describieron tres bebés considerados no aptos para TH que desarrollaron convulsiones <24 horas de edad. Todos tenían lesión cerebral en la RM realizada <2 semanas después del nacimiento.
- Lactantes con acidemia perinatal que no califican para TH, basado en un examen neurológico, describió cinco lactantes clasificados como con NE leve que desarrollaron convulsiones 12 a 40 horas después del nacimiento. Cuatro tenían anomalías en la resonancia magnética, uno murió.
- 50 lactantes con NE inicialmente leve que no fueron enfriados. 40% por ciento tenía una señal anormal en ganglios basales, el tálamo y/o la corteza en la resonancia magnética. El 25% desarrolló una lesión casi total.

PARMENTIER CEJ, ET AL. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2021;0:F1–F7. DOI:10.1136/ARCHDISCHILD-2020-321331

DISCUSIÓN

- La aplicación más estructural de escalas de la puntuación de EHI en los hospitales de nivel II podría haber dado como resultado una remisión del RN dentro de la ventana terapéutica para la TH.
- La implementación de aEEG, es útil para seleccionar bebés para TH.
- Después de la administración de anticonvulsivantes, las convulsiones son subclínicas.
- La mayoría de los lactantes tenían un patrón de lesión predominantemente WM/WS, que a menudo se observa después de una asfixia parcial prolongada en lugar de un evento centinela perinatal agudo.
- Las manifestaciones al nacer pueden ser leves, lo que dificulta distinguir a estos lactantes.
- La TH iniciado entre las 6 y las 24 horas después del nacimiento informó una probabilidad del 76 % de cualquier reducción en la muerte o discapacidad, y una probabilidad del 64 % de al menos un 2 % menos de muerte o discapacidad a los 18 a 22 meses en lactantes refrigerados en comparación con los no refrigerados.

PARMENTIER CEJ, ET AL. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2021;0:F1–F7. DOI:10.1136/ARCHDISCHILD-2020-321331

CONCLUSIONES

- Este estudio demostró una alta tasa de lesiones cerebrales en la resonancia magnética y resultados adversos entre los bebés con un diagnóstico insuficiente o un inicio tardío de NE debido a una supuesta asfixia perinatal, que presentan convulsiones <24 horas después del nacimiento.
- Hay necesidad de mejores métodos para el reconocimiento de los bebés que pueden beneficiarse de TH.
- La utilización estructural de la puntuación de Thompson en lactantes asfixiados podría conducir a un mejor reconocimiento y una remisión más temprana de estos lactantes.
- Se justifica una mayor investigación sobre el papel de aEEG y nuevos biomarcadores tempranos para mejorar la selección de bebés para TH en hospitales de nivel II

PARMENTIER CEJ, ET AL. ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2021;0:F1–F7. DOI:10.1136/ARCHDISCHILD-2020-321331

BIBLIOGRAFÍA

- Fasce, J., Novoa, J., Toso, P., & García-Alix, A. (2021). Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. *Andes Pediatrica, 92*(6), 831-837.
- Parmentier CEJ, Steggerda SJ, Weeke LC, et al. Outcome of non-cooled asphyxiated infants with under-recognised or delayed-onset encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ archdischild-2020-321331
- Wintermark P , Mohammad K, Bonifacio S. Proposing a care practice bundle for neonatal encephalopathy during therapeutic hypothermia on behalf of the Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 26 (2021) 101303.https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101303