UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN

Hospital PUERTO MONTT
Comprometidos con Tu Salud

Encefalopatía hipóxico isquémica e hipotermia

Dra. Andrea Gómez Barrios
Becada de Pediatría USS
Hospital de Puerto Montt
Julio 2013

Introducción

- La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), sigue siendo uno de los más importantes problemas médicos perinatales de todo el mundo.

- La incidencia de EHI en los países desarrollados es de aproximadamente 1-2 casos por cada 1 000 nacidos vivos.

- En Chile se dispone de pocos registros, pero se puede estimar la incidencia de EHI en todos sus grados es de 4 a 6 casos por 1 000 nacidos vivos y los casos moderados y severos de 2 a 3 por mil.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Introducción

- La EHI es una importante causa de muerte neonatal y de discapacidad permanente del desarrollo neurológico, 15-20% mortalidad durante el período neonatal 25% déficits neurológicos permanentes.

- En las últimas décadas se han realizado muchos esfuerzos para mejorar el manejo y pronóstico de la EHI.

- Una serie de estudios clínicos han demostrado que la hipotermia terapéutica iniciada antes de las 6 h de vida mejora el resultado a los 18 meses de seguimiento de los neonatos que cursan con encefalopatía moderada a severa.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Asfixia perinatal

- Síndrome clínico caracterizado por depresión cardiorrespiratoria, cianosis y palidez secundario a hipoxemia y/o isquemia fetal intrauterina.

- Definido por AAP y la ACOG por:
  - Apgar < 3 a los 5 minutos.
  - pH cordón < 7
  - Manifestaciones sistémicas de asfixia, incluyendo una EHI moderada o severa

Neonatología. José Luis Tapia, Alvaro Gonzalez. Tercera edición 2008.

Cuadro # 1. Procesos que pueden desencadenar asfixia neonatal.

En la madre:	En la placenta:	En el cordón:	En el feto:
- Hipertensión crónica, preeclampsia o eclampsia - Afecciones vasculares - Diabetes - Uso de drogas - Hipoxia por alteraciones cardio - respiratorias - Hipotensión - Infecciones	- Infartos - Fibrosis - Desprendimientos prematuros	- Prolapso - Vueltas - Nudos verdaderos - Compresión - Anomalías en vasos umbilicales	- Hídrops - Infecciones - RCIU - Post madurez

Encefalopatía hipóxico isquémica

- El cerebro, en condiciones fisiológicas, tiene la capacidad de modificar el flujo vascular cerebral (FVC) independientemente de las variaciones de la PA.
- El FVC depende de las PaO_2 y $PaCO_2$.
- Al inicio de la asfixia, la hipoxia e hipercapnia producen vasodilatación cerebral, mediado por NO, aumento del flujo vascular y del pH intracerebral disminuido.
- Pérdida de la capacidad de autorregulación y el FVC se hace dependiente de la PA.

Neonatología. José Luis Tapia, Alvaro Gonzalez. Tercera edición 2008.

Encefalopatía hipóxico isquémica

- El compromiso neurológico es evolutivo.
- Disminución del tono muscular, abolición de reflejos y compromiso de conciencia (somnolencia, estupor, coma).
- Convulsiones, desde movimientos sutiles a convulsiones tónico clínicas.

Neonatología. José Luis Tapia, Alvaro Gonzalez. Tercera edición 2008.

Encefalopatía hipóxico isquémica

- Más de la mitad pueden tener convulsiones eléctricas sin manifestaciones clínicas.

- Compromiso de tronco: apneas, falta de reactividad pupilar y de reflejo corneano.

- La presencia de convulsiones es un marcador importante de mal pronóstico e indica la asfixia ha sido grave y prolongada.

Neonatología. José Luis Tapia, Alvaro Gonzalez. Tercera edición 2008

Clasificación de Sarnat

Signos	Estadío I	Estadío II	Estadío III
Conciencia	Irritable, hiperalerta	Letargo	Coma
Tono Muscular	Normal	Hipotonía	Flaccidez
Reflejos tendinosos	Aumentados	Disminuidos	Deprimidos o ausentes
Clonus	Presente	Presente	Ausente
Reflejos:			
Succión	Activo	Débil	Ausente
Moro	Exagerado	Incompleto	Ausente
Oculo-Cefálico	Normal	Hiperactivo	Reducido o ausente
Prehensión	Normal o exagerada	Exagerado	Ausente
Función autonómica			
Pupilas	Dilatadas	Contraídas	Variables o fijas
Respiración	Regular	Variable	Apnea
Frecuencia Cardíaca	Normal o Taquicardia	Bradicardia	Bradicardia
Convulsiones	No	Comunes	Raras
Duración	<24 horas	De 2 a 14 días.	De horas a semanas
E.E.G.	Normal	Bajo voltaje periódico o Paroxístico.	Periódico o isoeléctrico

Encefalopatía hipóxico isquémica

- Las encefalopatías Grado I son de buen pronóstico y no dejan secuelas.
- Las Grado II se asocian con 20% a 30% de secuelas neurológicas a largo plazo.
- Las encefalopatías Grado III tienen 50% de mortalidad y de los que sobreviven sobre el 99% quedan con secuelas graves.

Neonatología. José Luis Tapia, Alvaro Gonzalez. Tercera edición 2008

Etapas fisiopatológicas del daño cerebral hipóxico-isquémico

- La lesión cerebral hipóxico-isquémica es un proceso complejo que comienza con la agresión y que continúa durante el período de recuperación.

- **Fase primaria de la lesión:** de forma inmediata tras la agresión, tiene lugar una edema citotóxico grave debido a la despolarización celular hipóxica. (**fracaso energético primario**)

- **Fase latente:** tras la reperfusión, el edema citotóxico puede resolverse transitoriamente y se produce una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Etapas fisiopatológicas del daño cerebral hipóxico-isquémico

- "Ventana terapéutica": un período de tiempo durante el cual el inicio de una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral y, transcurrido éste, ninguna intervención logrará reducir el daño.
- No se conoce la duración de esta ventana terapéutica tras la resucitación en recién nacidos humanos.
- Probablemente dependerá de numerosos factores, como la gravedad de la agresión.
- Duración no es mayor de 6-8 h.

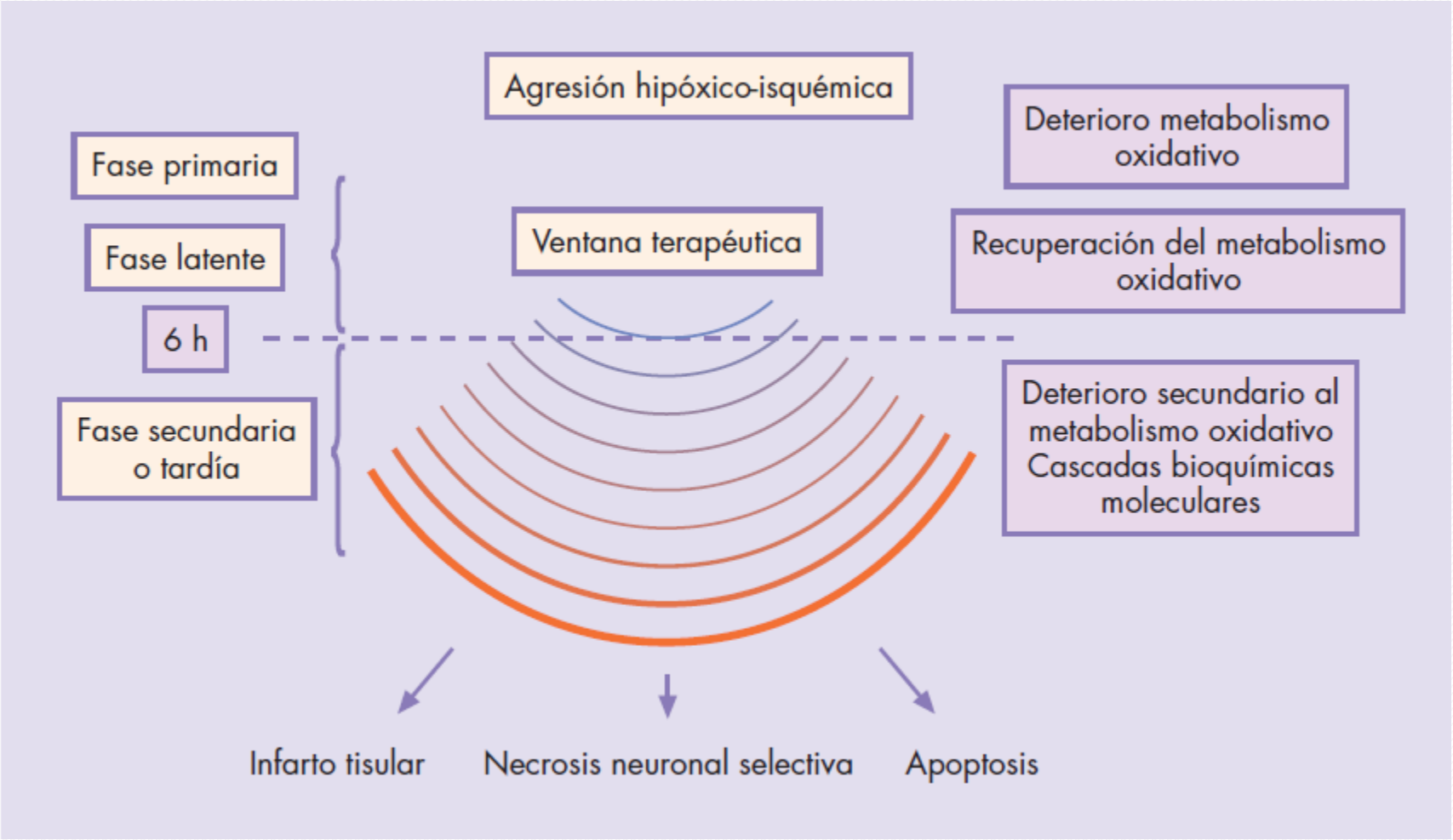
Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Etapas fisiopatológicas del daño cerebral hipóxico-isquémico

- "**Fase secundaria o tardía**": Tras la fase latente, tiene lugar una fase de deterioro del metabolismo oxidativo que puede extenderse varios días y que comienza aproximadamente entre las 6 y las 15 h posteriores a la agresión. (**Fallo energético secundario**)

- Serie de reacciones bioquímicas, celulares y moleculares en cascada que extienden y agravan el daño durante las horas siguientes y que conducen la lesión del tejido nervioso en forma de **infarto tisular, necrosis neuronal selectiva y apoptosis.**

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20



Neuroprotección mediante hipotermia moderada en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica
A. García-Alix y M. MartínezAn Pediatr Contin. 2005;3(6):357-60

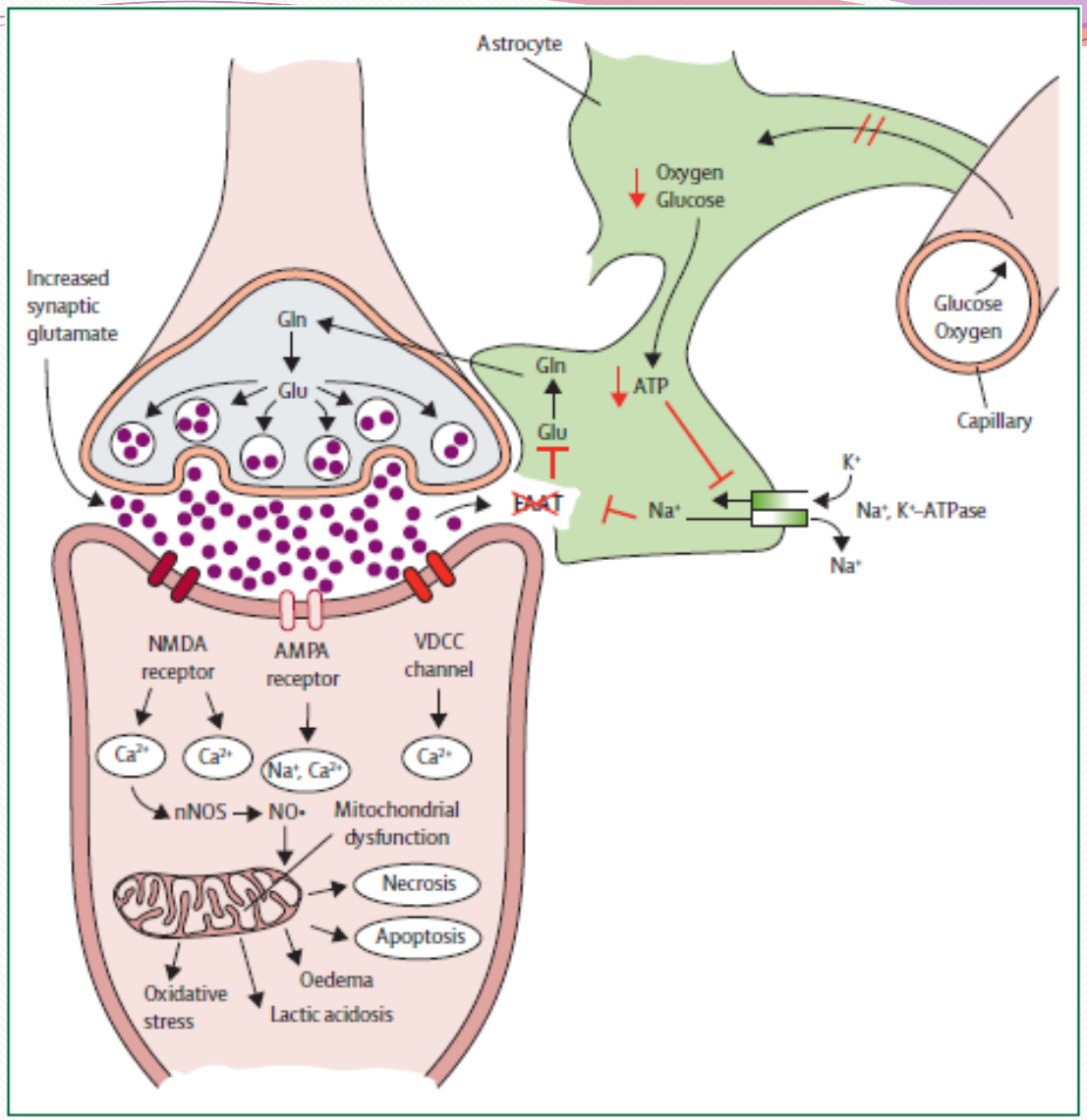


Figure 1: Excito-oxidative cascade of events that mediate hypoxic-ischaemic brain injury

Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372–82

Box 1
Mechanisms of damage in the fetal/neonatal model of hypoxia-ischemia

Primary energy failure

- Decrease in CBF, O_2 substrates, high-energy phosphate compounds
- Excitotoxic-oxidative cascade
- Loss of ionic homeostasis across membranes, entry of intracellular calcium, mitochondrial disruption, brain acidosis, apoptosis followed by necrosis

Secondary energy failure

- Continuation of excitotoxic-oxidative cascade
- Activation of microglia—inflammatory response
- Activation of caspase proteins
- Reduction in levels of growth factors, protein synthesis
- Apoptosis–necrosis continuum

Abbreviation: CBF, cerebral blood flow.

Hypoxic-ischemic Encephalopathy and Novel Strategies for Neuroprotection Clin Perinatol 39 (2012) 919–929.

Hipotermia moderada

- En los últimos años, diversos ensayos clínicos han mostrado que la reducción de la temperatura corporal en 3-4 ◦C mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza.

- Iniciado precozmente (antes de las 6 h de vida) y mantenido durante 72 h, es una intervención eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los niños que sobreviven tras una agresión hipóxico-isquémica perinatal

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Hipotermia moderada

- La eficacia y la seguridad de la neuroprotección mediante la hipotermia así realizada se ratifican en 4 metanálisis independientes, uno de ellos una revisión Cochrane.

- Cuyas conclusiones finales afirman que esta intervención terapéutica es eficaz para reducir la prevalencia de muerte-discapacidad asociada a la EHI moderada-grave (NNT entre 6-9) y segura.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Hipotermia moderada

- Sin riesgo relevante para el RN, siempre que se aplique siguiendo protocolos estrictos de enfriamiento y de recalentamiento, en unidades neonatales de nivel III (nivel de evidencia 1a).

- Otro metaanálisis actualiza los resultados de los anteriores con la incorporación de otros 5 ensayos clínicos.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Hipotermia moderada

- Los datos acumulativos de 1.440 RN revelan un aumento de la certeza para el resultado principal **(reducción de mortalidad y discapacidad mayor a los 18-24 meses)** con respecto a la eficacia de la hipotermia ($p < 0{,}00001$).

- Una disminución de la incidencia de **parálisis cerebral, déficit visual severo, retraso cognitivo y psicomotor** en el grupo tratado.

- También existen diferencias a favor de la hipotermia, pero sin alcanzar significación estadística, para el desarrollo de **epilepsia, déficit auditivo severo y decisión de limitación del esfuerzo terapéutico** (RR = 0,93).

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Estudios	Método	Pacientes enrolados
Shankaran 2002	Cuerpo entero	19
Akisu 2003	Selectivo	21
Eicher 2005	Cuerpo entero	65
Cool Cap 2005	Selectivo	234
NICHD 2005	Cuerpo entero	208
Lin 2006	Selectivo	62
TOBY 2009	Cuerpo entero	325
European 2010	Cuerpo entero	129
Zhou 2010	Selectivo	194
ICE 2011	Cuerpo entero	221
Sun 2012	Selectivo	51

Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial

Peter D Gluckman, John S Wyatt, Denis Azzopardi, Roberta Ballard, A David Edwards, Donna M Ferriero, Richard A Polin, Charlene M Robertson, Marianne Thoresen, Andrew Whitelaw, Alistair J Gunn, on behalf of the CoolCap Study Group

Criterios de inclusión

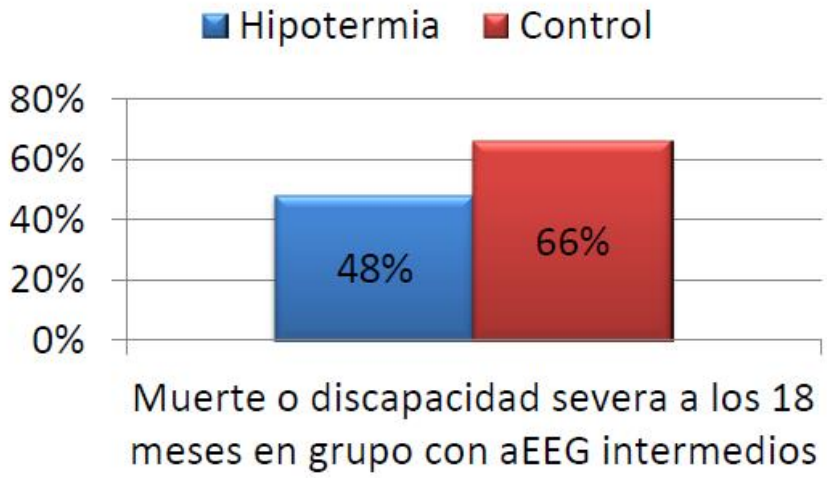
- > 36 semanas de gestación.
- Apgar < 5 a los 10 minutos de vida o,
- Asistencia ventilatoria a los 10 minutos de vida
- Acidosis severa: pH<7 o un déficit >16 mmol/L durante los primeros 60 minutos de vida

+

Evidencia de encefalopatía moderada o severa (Sarnat modificado + electroencefalografía de amplitud integrada anormal)

Cool Cap Trial: Lancet 2005;365:663-670

Cool Cap Trial: Lancet 2005;365:663-670



- Los resultados sugieren que, excepto en las encefalopatías más severas, enfriamiento selectivo de la cabeza poco después del nacimiento podría ser un tratamiento clínicamente factible para reducir las secuelas del desarrollo neurológico incapacitante de la encefalopatía neonatal.

- La clasificación por aEEG de los pacientes podría ayudar a enfocar el tratamiento en los RN que más probablemente responderán

Cool Cap Trial: Lancet 2005;365:663-670

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy

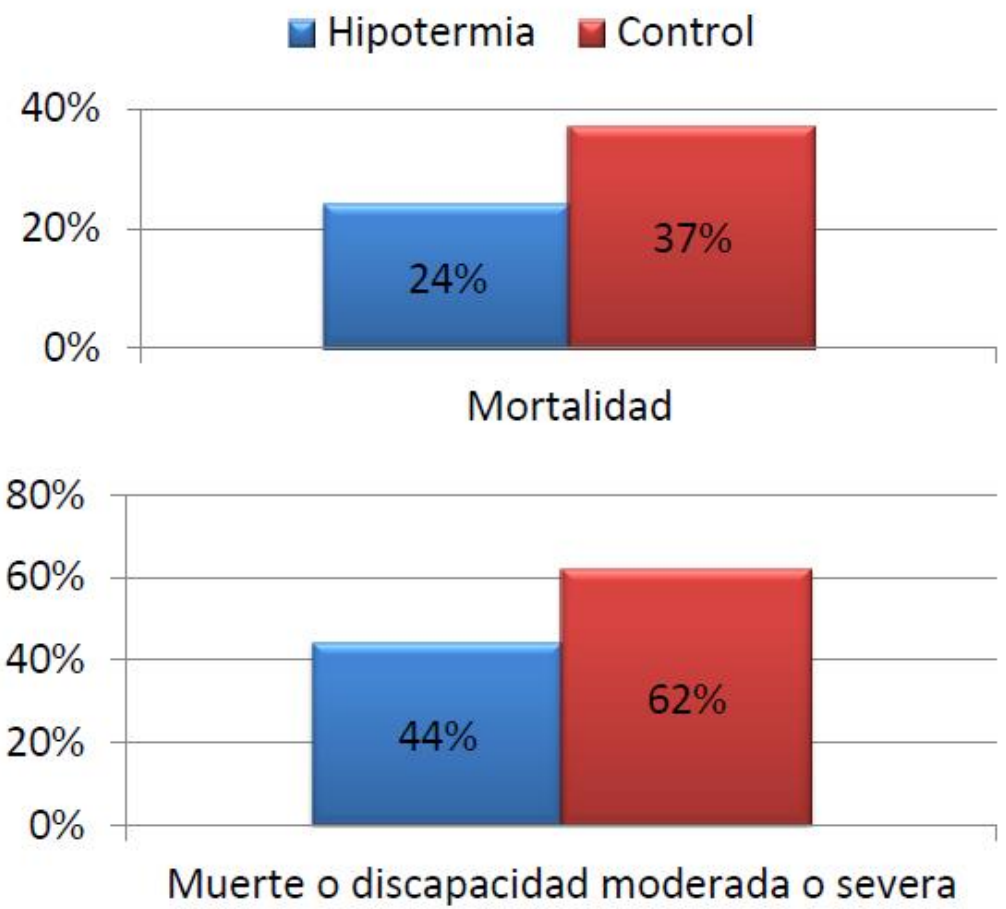
Seetha Shankaran, M.D., Abbot R. Laptook, M.D., Richard A. Ehrenkranz, M.D., Jon E. Tyson, M.D., M.P.H., Scott A. McDonald, B.S., Edward F. Donovan, M.D., Avroy A. Fanaroff, M.D., W. Kenneth Poole, Ph.D., Linda L. Wright, M.D., Rosemary D. Higgins, M.D., Neil N. Finer, M.D., Waldemar A. Carlo, M.D., Shahnaz Duara, M.D., William Oh, M.D., C. Michael Cotten, M.D., David K. Stevenson, M.D., Barbara J. Stoll, M.D., James A. Lemons, M.D., Ronnie Guillet, M.D., Ph.D., and Alan H. Jobe, M.D., Ph.D., for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*

NICHD -NRN Trial: NEJM 2005;353(15):1574-1584

Table 1. Criteria for Defining Moderate and Severe Encephalopathy.

Category	Moderate Encephalopathy	Severe Encephalopathy
Level of consciousness	Lethargic	Stupor or coma
Spontaneous activity	Decreased activity	No activity
Posture	Distal flexion, complete extension	Decerebrate
Tone	Hypotonia (focal or general)	Flaccid
Primitive reflexes		
Suck	Weak	Absent
Moro	Incomplete	Absent
Autonomic system		
Pupils	Constricted	Deviated, dilated, or nonreactive to light
Heart rate	Bradycardia	Variable
Respiration	Periodic breathing	Apnea

NICHD -NRN Trial: NEJM 2005;353(15):1574-1584



NICHD -NRN Trial: NEJM 2005;353(15):1574-1584

- El estudio muestra beneficio de la hipotermia corporal total en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, permitiendo una disminución en el riesgo de muerte o discapacidad moderada o severa.

- Además se demostró seguridad de la hipotermia corporal total, sin efectos adversos significativos.

NICHD -NRN Trial: NEJM 2005;353(15):1574-1584

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

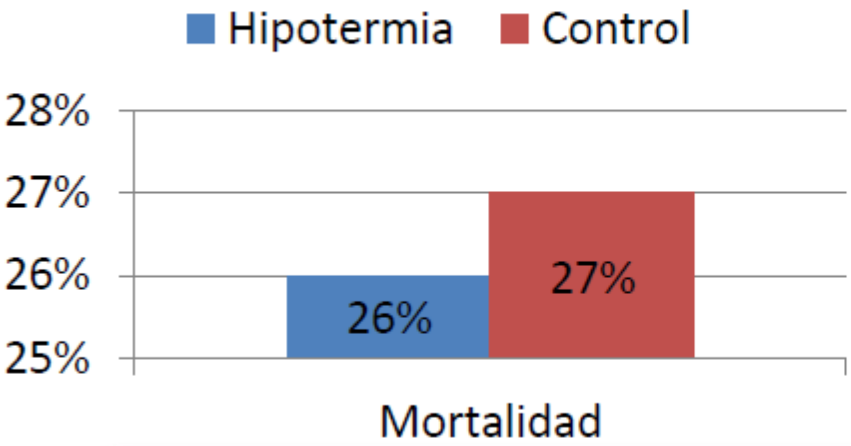
ORIGINAL ARTICLE

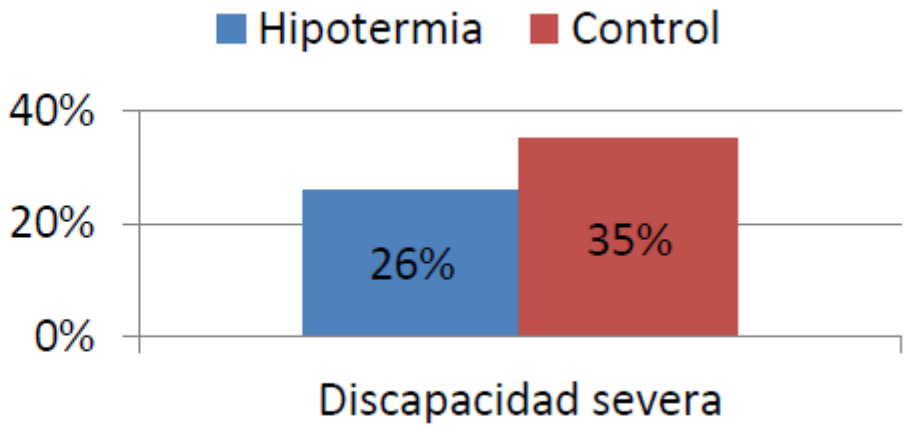
Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy

Denis V. Azzopardi, F.R.C.P.C.H., Brenda Strohm, R.G.N.,
A. David Edwards, F.Med.Sci., Leigh Dyet, M.B., B.S., Ph.D.,
Henry L. Halliday, F.R.C.P.H., Edmund Juszczak, M.Sc.,
Olga Kapellou, M.D., Malcolm Levene, F.Med.Sci., Neil Marlow, F.Med.Sci.,
Emma Porter, M.R.C.P.C.H., Marianne Thoresen, M.D., Ph.D.,
Andrew Whitelaw, F.R.C.P.C.H., and Peter Brocklehurst, F.F.P.H.,
for the TOBY Study Group*

TOBY TRIAL

Azzopardi et al.NEJM 2009; 361(14):1349-1358





- No mostró una reducción significativa en la tasa combinada de muerte y discapacidad severa con la hipotermia moderada.
- Pero si mostró un mejoramiento significativo en resultados secundarios incluyendo la sobrevida sin anormalidades neurológicas y mejoría del neurodesarrollo en los sobrevivientes.

Azzopardi et al.NEJM 2009; 361(14):1349-1358

ONLINE FIRST | JOURNAL CLUB

Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

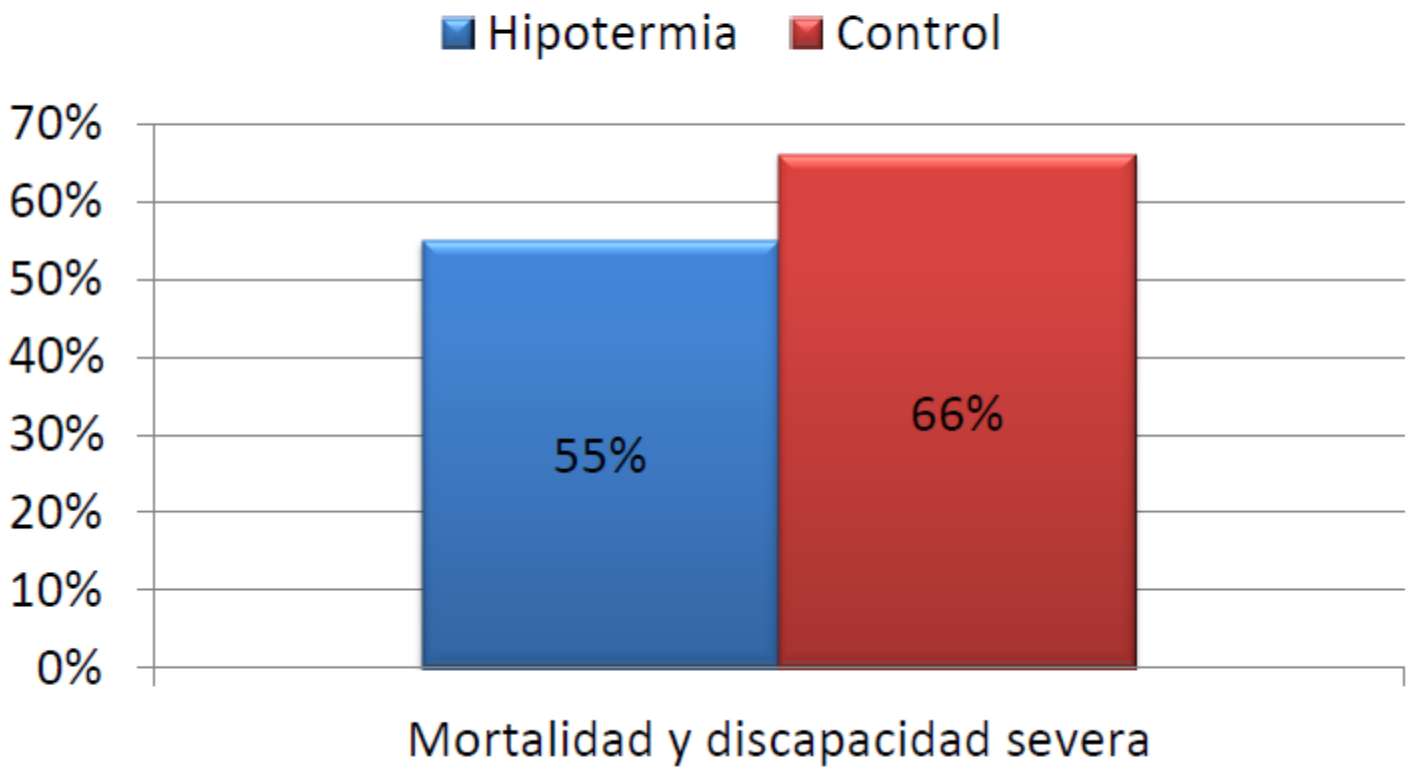
A Randomized Controlled Trial

Susan E. Jacobs, MD; Colin J. Morley, MD; Terrie E. Inder, MD; Michael J. Stewart, MD; Katherine R. Smith, MBiostat; Patrick J. McNamara, MD; Ian M. R. Wright, MD; Haresh M. Kirpalani, MD; Brian A. Darlow, MD; Lex W. Doyle, MD; for the Infant Cooling Evaluation Collaboration

Infant Cooling Evaluation (ICE) Trial

Jacobs et al. Arch pediatr Adolesc Med 2011;165(8):692-700

ICE Trial



Jacobs et al. Arch pediatr Adolesc Med 2011;165(8):692-700

- La hipotermia corporal toral comenzada en el hospital de origen dentro de 6 horas después del nacimiento es efectiva y parece segura en recién nacidos a término o casi a término con EHI, reduciendo el riesgo de muerte o discapacidad a los 2 años de edad.

- Los criterios clínicos pueden ser utilizados inmediatamente después del nacimiento para identificar a los niños que pueden beneficiarse de la hipotermia terapéutica.

- El método simple de hipotermia utilizado en el ensayo ICE podría ser utilizado en servicios de neonatología no terciarios a la espera de la recuperación y el transporte de la UCIN de referencia

Jacobs et al. Arch pediatr Adolesc Med 2011;165(8):692-700

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy

Seetha Shankaran, M.D., Athina Pappas, M.D., Scott A. McDonald, B.S., Betty R. Vohr, M.D., Susan R. Hintz, M.D., M.S.Epi., Kimberly Yolton, Ph.D., Kathryn E. Gustafson, Ph.D., Theresa M. Leach, M.Ed., Charles Green, Ph.D., Rebecca Bara, R.N., B.S.N., Carolyn M. Petrie Huitema, M.S., Richard A. Ehrenkranz, M.D., Jon E. Tyson, M.D., M.P.H., Abhik Das, Ph.D., Jane Hammond, Ph.D., Myriam Peralta-Carcelen, M.D., M.P.H., Patricia W. Evans, M.D., Roy J. Heyne, M.D., Deanne E. Wilson-Costello, M.D., Yvonne E. Vaucher, M.D., M.P.H., Charles R. Bauer, M.D., Anna M. Dusick, M.D., Ira Adams-Chapman, M.D., Ricki F. Goldstein, M.D., Ronnie Guillet, M.D., Ph.D., Lu-Ann Papile, M.D., and Rosemary D. Higgins, M.D., for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network*

Shankaran at al, NEJM 2012;366:2085-2092

Table 2. Relative Risks of Outcomes with Hypothermia versus Usual Care Among Study Children at 6 to 7 Years of Age.*

Variable	Hypothermia (N=97)	Control (N=93)	Relative Risk (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)			
Death or IQ score <70 (primary outcome)	46/97 (47)	58/93 (62)	0.78 (0.61–1.01)	0.06
Among children with moderate hypoxic–ischemic encephalopathy†	22/67 (33)	25/53 (47)	0.70 (0.45–1.09)	0.11
Among children with severe hypoxic–ischemic encephalopathy†	24/30 (80)	33/40 (82)	0.97 (0.77–1.22)	0.79
Death‡	27/97 (28)	41/93 (44)	0.66 (0.45–0.97)	0.04
Death or moderate or severe disability	51/97 (53)	68/93 (73)	0.84 (0.66–1.06)	0.14
Death or severe disability	38/93 (41)	53/89 (60)	0.72 (0.54–0.97)	0.03
Death or IQ score <55	38/93 (41)	53/89 (60)	0.72 (0.54–0.97)	0.03
Death or cerebral palsy	39/96 (41)	56/93 (60)	0.71 (0.54–0.95)	0.02

- La hipotermia corporal total no redujo significativamente la variable compuesta de muerte o un CI por debajo de 70 a 6 a 7 años de edad.
- Sin embargo, sí redujo la tasa de muerte y no aumentó las tasas de un coeficiente intelectual bajo o discapacidad grave entre los supervivientes.

Shankaran at al, NEJM 2012;366:2085-2092

Tipos de hipotermia

Hipotermia «natural»

- Se produce en el RN tras el insulto hipóxico-isquémico.
- El metabolismo energético corporal y especialmente el cerebral disminuyen, procurando de manera natural una disminución de la temperatura en el RN asfíctico.
- La afectación de la regulación neuroendocrina de la termogénesis en el RN con asfixia podría ser directa o indirectamente la causa de esta hipotermia natural.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Tipos de hipotermia

Hipotermia no inducida o pasiva

- Enfriamiento corporal alcanzado al no aplicar medidas de calentamiento activo al RN asfíctico.

- Cuando un RN sano no se coloca bajo calor radiante al nacimiento, su temperatura desciende en media hora un promedio de 1,5 ◦C.

- Esta reducción es de aproximadamente 3 ◦C para un RN con asfixia moderada en ventilación espontánea.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Tipos de hipotermia

- La hipotermia pasiva tiene su utilidad principal en los hospitales emisores y durante el transporte del RN con EHI a un centro de referencia para evitar la demora en el inicio del tratamiento.

- Es fácil de conseguir, especialmente en las 15 primeras horas post-insulto, apagando las fuentes exógenas de calor.

- En raras ocasiones es preciso añadir medidas de enfriamiento por contacto o convección, como ventiladores de aspa o bolsas de gel frío/hielo

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Tipos de hipotermia

Hipotermia inducida mediante equipos de enfriamiento

- Esta modalidad es la idónea y debe ser la realizada por los centros que asuman la responsabilidad de ofrecer un programa de hipotermia.

- Los equipos de enfriamiento con servocontrol de temperatura garantizan temperaturas más estables y menores fluctuaciones (varianza de 0,04 ◦C) frente a los de ajustes manuales (varianza de 0,1 ◦C)

- Además conllevan una menor carga de trabajo por parte de enfermería.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Tipos de hipotermia

- En los estudios realizados hasta el presente, la hipotermia moderada sostenida en el RN ha sido conseguida de dos formas:
  - Mediante el enfriamiento corporal total
  - Mediante el enfriamiento selectivo de la cabeza.
- Ninguno de ambos métodos parece de momento ser superior al otro en cuanto a su capacidad neuroprotectora del daño cerebral.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Hipotermia moderada corporal total

- El enfriamiento se consigue mediante equipos, por los que circula agua o fluido de enfriamiento a diferentes temperaturas (6-40◦C), hasta llegar a un colchón/manta de hipotermia o envoltura corporal, que permite enfriar y recalentar al paciente.

- Existen en el mercado diferentes equipos diseñados exclusivamente para esta aplicación neonatal en forma de manta térmica o chaleco y gorro.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Hipotermia moderada corporal total

- Las últimas generaciones incorporan servocontrol de temperatura, para realizar de manera automática las modificaciones en la temperatura del agua, necesarias para mantener la temperatura central deseada.

- Este servocontrol permite disminuir de manera importante el trabajo de enfermería y evita sobreenfriamientos o calentamientos inadecuados.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

TECOTHERM

Total Body Cooling System

NICU
NICU

Hipotermia cerebral selectiva

- Este modo de enfriamiento utiliza el equipo Olympic Medical Cool Care System®, aprobado por la FDA y diseñado exclusivamente para el enfriamiento cerebral neonatal.

- Durante el tratamiento con hipotermia, el neonato permanece bajo calor radiante con servocontrol de temperatura hepático a 37 ◦C.

- La cabeza, cubierta con el gorro de hipotermia, se protege del calor radiante mediante un gorro externo aislante y una pantalla reflectante.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Hipotermia cerebral selectiva

- Maximiza la hipotermia cerebral cortical (alcanza temperaturas en cuero cabelludo de 23-28 ◦C) y mantiene la temperatura central rectal (equiparable a la central cerebral) en 34-35 ◦C.

- Se desconoce el gradiente real de temperatura cerebral que se crea en el RN.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Equipos de enfriamiento de «baja gama»

- Se han utilizado botellas de agua, packs de gel frío, gorros de hielo, ventiladores, etc.

- Tienen, entre otras desventajas, un difícil control de la hipotermia, con importantes variaciones regionales y, posiblemente, con mayor disconfort en el RN.

- Requieren un importante trabajo de enfermería para evitar sobre enfriamiento y, aunque se han considerado como una posible opción para ser utilizadas en países con escasos recursos, precisan en ocasiones mucho equipo técnico.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Mecanismos de acción de la hipotermia

- Se desconocen con exactitud 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).
- La hipotermia disminuye la formación de radicales libres de oxígeno, manteniendo el potencial de membrana mitocondrial.
- Reduce la muerte celular programada o apoptosis más que la muerte celular por necrosis.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Mecanismos de acción de la hipotermia

- Este importante efecto puede ser debido a que inhibe la actividad de la **caspasa-3**.

- Esta proteasa es crítica en la ejecución de la apoptosis, por la **vía intrínseca**, es decir, liberación desde la mitocondria de factores proapoptóticos.

- Y por la **vía extrínseca**, apoptosis activada desde la cascada inflamatoria por citocinas e interleucinas.

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Mecanismos de acción de la hipotermia

- La hipotermia podría tener también un papel importante en la disminución del daño neuronal mediado por la activación de los receptores del glutamato y N-metil-D aspartato (NMDA).

- En el animal de experimentación, la hipotermia disminuye la actividad epileptiforme en la fase latente precoz, asociada a pérdida neuronal extensa en estriado e hipocampo mediada por glutamato.

- Reduce la amplitud pero no la frecuencia de las crisis en la fase tardía de fallo energético secundario

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Tabla 1 Mecanismos de neuroprotección asociados a la hipotermia

- Reducción de la liberación de NO y excitotoxinas
- Disminución de la excitabilidad neuronal
- Disminución de la síntesis y liberación de neurotransmisores
- Disminución de la producción de radicales libres y peroxidación lipídica
- Disminución de la apoptosis por disminución de la actividad de la caspasa-3-*like*
- Inhibición de la liberación de glutamato
- Preservación de antioxidantes endógenos
- Mejoría de la síntesis proteica
- Preservación del N-acetilaspartato

Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20

Mecanismos de acción de la hipotermia

- Prolonga la fase latente, reduce el tamaño del infarto, disminuye la pérdida de células neuronales.
- Mantiene la función motora sensorial
- Preserva las estructuras del hipocampo.
- Hay datos de que la hipotermia puede ser protectora de otros sistemas de órganos.
- Reduce la troponina cardiaca 1 y se asoció con un menor número de lesiones isquémicas

Hypoxic-ischemic Encephalopathy and Novel Strategies for Neuroprotection Clin Perinatol 39 (2012) 919–929.

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

RECOMENDACIÓN DE RAMA

BRANCH RECOMMENDATION

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica

JOSÉ M. NOVOA P.[1,2,3], MARCELA MILAD A.[1,4,5], JORGE FABRES B.[6,7,8], JUAN A. FASCE C.[9,10], PAULINA A. TOSO M.[7,8], MANUEL ARRIAZA O.[11,12], Mª CAROLINA GANDOLFI E.[13], Mª MARGARITA SAMAMÉ M.[1,14,15], CARLOS ASPILLAGA M.[1,16] .

I. Terapia de rescate

- Establecer todas las medidas de apoyo que favorezcan la oxigenación y perfusión cerebral y sistémica, asegurando óptima homeostasis celular.
- Reposición de volumen inicialmente con solución fisiológica.
- El paciente se debe enfrentar asumiendo que la perfusión cerebral está reflejada directamente por la PA de un modo pasivo.
- Es fundamental establecer medidas para mantener presión arterial en rango normal para su edad.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

I. Terapia de rescate

- En cuadros asfícticos de importancia, es casi de regla la **disfunción miocárdica con compromiso de la contractibilidad miocárdica** (FA 22-25%)
- Óptimo: evaluación con ecocardiografía funcional
- Iniciar con dopamina 5 mcg/kg/min, hasta 12 mcg/kg/min.
- Adicionar dobutamina si persiste falla miocárdica.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

I. Terapia de rescate

- Reanimación con VPP: comenzar con aire en lugar de oxígeno al 100%, para evitar daño por hiperoxia.
- Se debe considerar el uso de una mayor FiO_2 si no hay aumento de la FC o saturometría.
- Evitar hipoxia o hiperoxia.
- Se debe manejar según objetivo de saturación medida preductal.
- pCO_2 deben mantenerse en rangos normales (35-45 mm Hg)

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

I. Terapia de rescate

- Se debe mantener **hematocrito entre 45-60%.**
- En caso de hematocrito bajo el rango se corregir con transfusión de GR en alícuotas de 15 ml/kg.
- Fundamental mantener desde un comienzo **glicemia estable entre 75-100 mg%.**
- Los niveles de **calcio** deben mantenerse dentro de límites normales. (> 7 mg/dl)
- Es adecuado disponer de **medición de calcio iónico** en los laboratorios de centros terciarios de salud para el manejo paciente grave.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

I. Terapia de rescate

- En caso de oliguria (< 0,5 ml/kg/h) a las 4-6 h de vida siempre se debe descartar falla pre-renal.
- Hipovolemia, alteración de contractibilidad o vasodilatación periférica por disautonomía.
- Deben permanecer con sonda vesical para medición estricta de diuresis.
- En todo neonato que requiera reanimación avanzada o en el cual se sospeche va a evolucionar con signos de encefalopatía, se sugiere apagar las fuentes de calor y permitir que se enfríe en forma espontánea

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

II. Terapia de neuroprotección: hipotermia moderada

Criterios de inclusión

1. Evento perinatal agudo hipóxico, como bradicardia fetal, prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, entre otros.

2. Criterio A:
   - RN ≥ 35 semanas de gestación con acidosis dentro de los primeros 60 minutos de vida: sangre de cordón umbilical, arterial, venosa o capilar de pH < 7,00 o déficit de base ≥ 16 mmol /L.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

II. Terapia de neuroprotección: hipotermia moderada

- Si no se dispone de pH considerar al menos uno de las siguientes condiciones:
  - Apgar a los 10 minutos de ≤ 5 o
  - Necesidad de reanimación con ventilación endotraqueal o por máscara ≥ 10 minutos.

- Los RN con evento perinatal agudo hipóxico que cumplen con criterios A serán evaluados para saber si cumplen con los criterios de anormalidad neurológica de ingreso por personal capacitado

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

II. Terapia de neuroprotección: hipotermia moderada

3. Criterio B:

Signos de encefalopatía de moderada a severa

- **Estado alterado de conciencia** más al menos uno:
  - Hipotonía.
  - Reflejos anormales (incluyendo oculomotor o pupilar).
  - Succión débil o ausente.
  - Convulsiones clínicas.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

II. Terapia de neuroprotección: hipotermia moderada

- RN con evento perinatal hipóxico agudo que cumplen con los criterios A y que el criterio B es poco claro:
  - Cuando EEG de amplitud integrada (aEEG) está disponible, será evaluado con éste.
  - Permite establecer la condición eléctrica cerebral y progresión de la encefalopatía.
  - Si el aEEG está anormal después de 1 h de observación permite plantear EHI moderada con indicación de hipotermia.

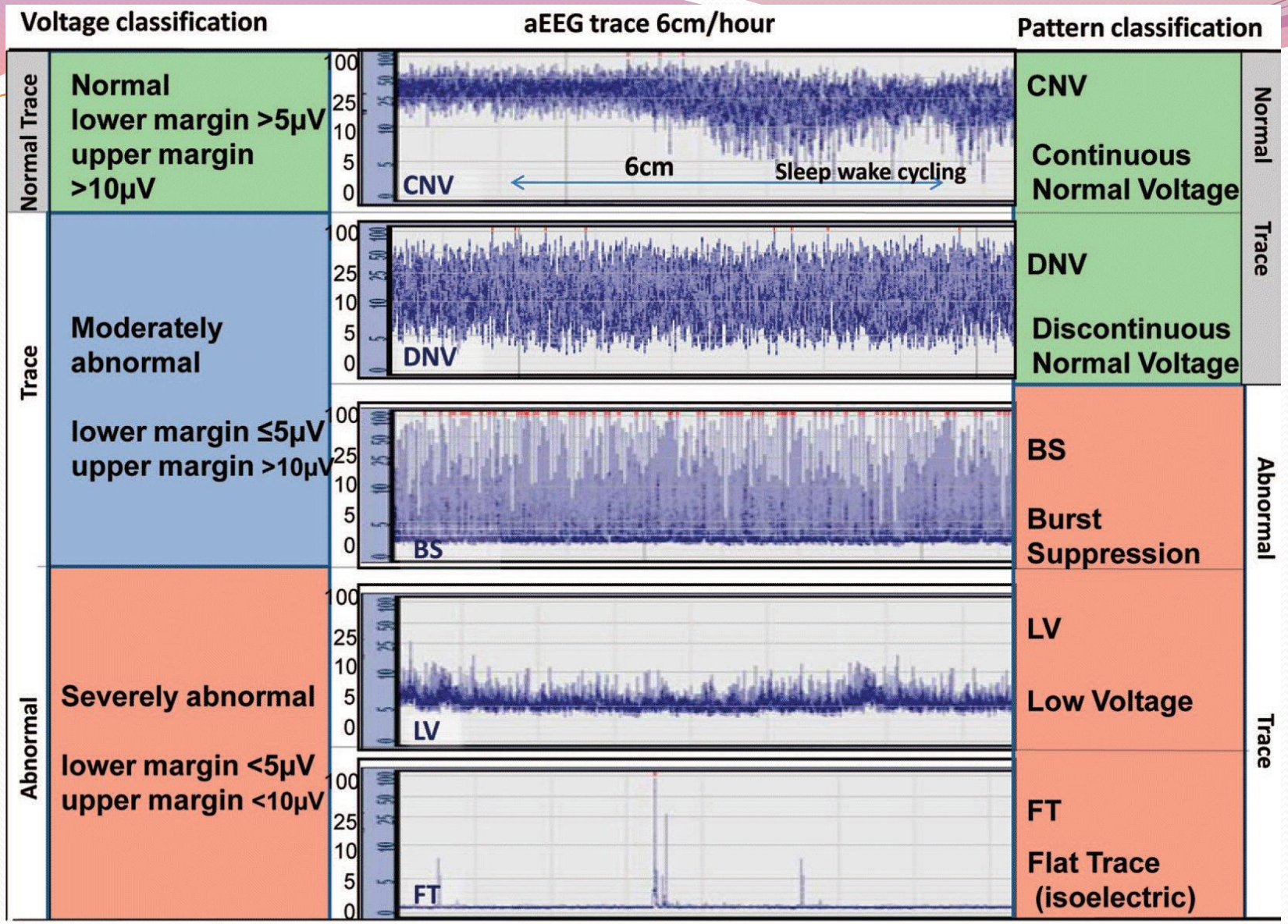
Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

II. Terapia de neuroprotección: hipotermia moderada

- La disponibilidad o interpretación de aEEG, no debe retrasar la decisión de iniciar la hipotermia, más allá del tiempo esperado de registro.

- A lo menos se debe disponer de 30-60 min de duración de registro de aEEG:
  - **Depresión de voltaje moderado:** el margen superior es > 10 microvolt y el margen inferior < 5 microvolt.
  - **Depresión de voltaje severo:** el margen superior < 10 microvolt
  - **Actividad anormal de aEEG o convulsiones.**

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501



From Thoresen M, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):e131-9. PMID:9563847 Reprinted with permission of The American Academy of Pediatrics

II. Terapia de neuroprotección: hipotermia moderada

Criterios de exclusión

- RN mayores de 6 h de vida al momento de inicio de la hipotermia.
- RN con restricción severa del crecimiento intrauterino con peso al nacer inferior a 1 800 gramos.
- RN en estado crítico, con riesgo vital inminente y que sea considerado, por el neonatólogo a cargo, que es improbable que se beneficie de cuidados intensivos neonatales.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

II. Terapia de neuroprotección: hipotermia moderada

- Los pacientes con malformación congénita severa o cromosomopatía, deben analizarse caso a caso, considerando proporcionalidad terapéutica.

- Falta de disponibilidad de equipo esencial, o de profesionales capacitados y en número suficiente.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

- Temperatura controlada continuamente por transductor esofágico (1/3 medio), comprobado por rx tórax.
- En su defecto por temperatura rectal.
- Hipotermia debe iniciarse antes de las 6 h de vida (idealmente antes de las 3).

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

- Debe mantenerse por 72 horas.
- Al término de las 72 horas debe aumentarse lentamente a no más de 0,5°C/hora hasta los 36,5°C.
- Una vez alcanzada la normotermia, la temperatura debe ser cuidadosamente monitoreada por lo menos durante 6 h para evitar hipertermia de rebote.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Métodos y temperatura objetivo

- El objetivo fundamental de la terapia es mantener la temperatura en forma estricta dentro de los límites específicos durante todo el período de hipotermia.

- Lo óptimo es realizar la terapia mediante el uso de una manta de agua con temperatura servocontrolada que circula permanentemente, sobre la que se recuesta al neonato.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

La temperatura objetivo corresponde a 33,5 ± 0,5 ºC (33,0-34,0 ºC) medida a nivel esofágico y se debe alcanzar a través de enfriamiento de cuerpo entero.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Control de temperatura

- Monitorizada contínuamente por sensor esofágico.
- Se instalará un segundo sensor de temperatura en ubicación rectal.
- La temperatura esofágica se registrará cada 15 min en las primeras 2 h.
- Cada 30 min entre las 2 y 4 h.
- Cada 1 h entre las 4 y 72 h.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Control de FC, PA y FR

- El límite de alarma inferior de FC en monitor será establecido en 90 latidos por min.
- El registro de FC, PA y FR, se realizará cada 15 min. entre las 0 y 2 h, cada 30 min. entre las 2 y 4 h y cada 1 h entre las 4 y 72 h.
- Temperatura de los RN sometidos a esta terapia se vuelve muy sensible a los cambios térmicos ambientales, debe **evitarse la estimulación innecesaria y guardar silencio tanto como sea posible**
- Bradicardia es aceptable siempre y cuando la presión arterial y saturación se mantenga dentro del rango normal.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Periodo de recalentamiento

- Debe registrarse la temperatura esofágica y de piel cada 30 min, hasta que la temperatura esofágica alcance los 36,5ºC.

- La FC, FR, y PA cada 1 hrs. hasta 6 horas después que la normotermia (36,5ºC) haya sido alcanzada.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Efectos adversos y seguimiento durante la hipotermia

- Seguimiento cuidadoso de efectos adversos como hipotensión, arritmia, trombocitopenia, alteración de glicemia y signos de hipertensión pulmonar.

- Cambios frecuentes de puntos de apoyo y evitar el apoyo en pliegues, entre otras medidas de enfermería.

- Se sugiere realizar cambio de posición cada 6 h, movilizando en bloque manteniendo siempre la nariz alineada con el resto del cuerpo.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Suspensión de hipotermia

- Requerimiento de oxígeno >90%,
- Hemorragia descontrolada.
- Arritmia severa y/o sepsis grave.
- En todos estos casos se debe considerar un cuidadoso balance entre riesgos y beneficios

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Evaluación con exámenes de laboratorio

- **A lo menos cada 12 h:** glicemia, calcio iónico, electrolitos plasmáticos y gases arteriales.

- Se debe multiplicar la pCO_2 de los gases arteriales por 0,83 para obtener el valor corregido a 33,5°C.

- **Cada 24 h:** pruebas hepáticas, estudio de coagulación, nitrógeno ureico, magnesio, fósforo, orina completa, recuento de plaquetas, enzimas cardíacas, ácido láctico y siempre descartar infección como patología asociada a asfixia

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

- Una vez en normotermia evaluar:

- Glicemia, gases, calcio iónico, nitrógeno ureico, creatininemia, electrolitos plasmáticos, pruebas de coagulación, hemograma con recuento de plaquetas y acido láctico.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Accesos vasculares

- Vías centrales, de preferencia catéter umbilical venoso y arterial.
- De no ser posible, se debe considerar una línea arterial periférica y una vía venosa periférica.
- Se debe instalar los catéteres antes de iniciar hipotermia, debido a que la vasoconstricción por hipotermia producirá mayor dificultad técnica.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Monitoreo con aEEG

- Es deseable el monitoreo electrofisiológico con aEEG, pues las convulsiones son comunes durante el período de hipotermia.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Valor del aEEG en asfixia

- Confirmación o exclusión de la encefalopatía cuando la evaluación clínica se hace difícil.
- Registro objetivo para examen posterior.
- En las primeras 6 horas de información de pronóstico.
- En las primeras 72 horas puede mostrar mejoría o deterioro de la encefalopatía.
- Demuestra convulsiones eléctricas.
- Informa de la respuesta eléctrica a los anticonvulsivantes

El aEEG se recomienda como monitorización y no como criterio de inclusión

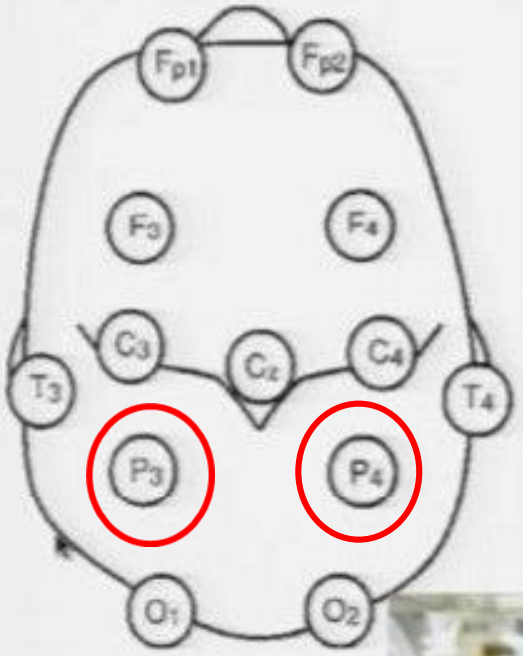
Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

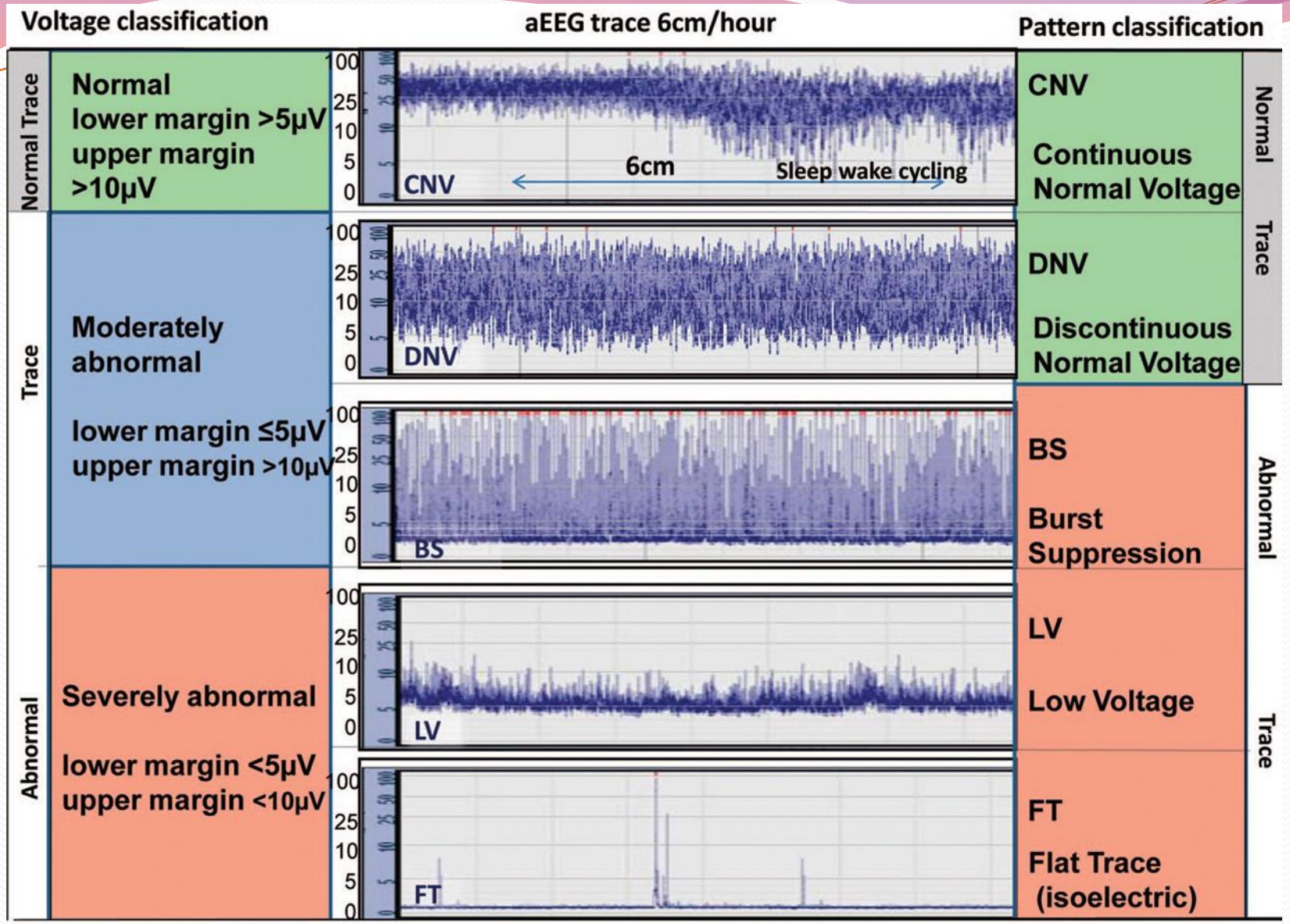
Monitoreo con aEEG

- El aEEG registra un único canal de EEG de electrodos biparietales.
- La señal se filtra, se rectifica, se alisa y es amplitud-integrada.
- La interpretación aEEG se basa principalmente en el reconocimiento de patrones, y el aEEG se correlaciona bien con EEG convencional.[1]
- Tiempo de recuperación de un patrón normal antecedente en aEEG parece ser un mejor predictor de resultados en los niños tratados con hipotermia terapéutica que en recién nacidos con EHI normotérmicos[2]

1: Neonatal Encephalopathy: Treatment with Hypothermia. JOURNAL OF NEUROTRAUMA 26:437–443 (March 2009)
2: Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372–82

Ubicación de electrodos





From Thoresen M, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):e131-9. PMID:9563847 Reprinted with permission of The American Academy of Pediatrics

Técnica de hipotermia

Medicación

- Sedación, comenzando con infusión continua a dosis bajas con morfina o fentanilo.
- Para evitar la estimulación simpática y el disconfort de la terapia, evitar los escalofríos.
- No deben utilizarse relajantes musculares durante la hipotermia (enmascaran convulsiones).
- Frente a la menor sospecha de convulsión, iniciar terapia con fenobarbital.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

- Las convulsiones no siempre tienen correlato en el EEG.
- El uso de fenobarbital profiláctico es controvertido.
- Es importante considerar que en hipotermia la vida media de los fármacos se alarga, por lo cual es ideal monitorizar los niveles de drogas, especialmente el fenobarbital.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Técnica de hipotermia

Eventos esperables durante la hipotermia

- Disminución de FC.
- Aumento de PA por vasoconstricción periférica, temblores.
- Aumento en la diuresis debido a distribución de circulación a territorio esplácnico.
- Disminución en la calcemia, fosfemia, magnesemia y kalemia, labilidad de la glicemia.
- Prolongación de las pruebas de coagulación en un 30%.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

III. Traslado

- Para derivar a un centro con UCIN con hipotermia:
  - Estabilización.
  - Vía venosa central o periférica para asegurar aporte de volumen y mantener glicemia óptima.
  - Ideal iniciar dopamina 5 mcg/kg/min por vía central o dobutamina por vía periférica en igual dosis.
  - Temperatura rectal objetivo de traslado es 34,5°C.
  - Incubadora apagada, manguillas abiertas, unidades refrigerantes si es necesario.
  - Controlar temperatura rectar cada 15'.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

IV. Neuroimágenes

Ecografía cerebral

- Importante rol en los primeros días de vida, especialmente durante períodos inestables y/o de hipotermia.

- Entrega información, en la misma cuna del RN, sobre hemorragias, lesiones de núcleos basales.

- Doppler cerebral evidencia signos de vasodilatación cerebral y/o perdida de la regulación del flujo cerebral.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

IV. Neuroimágenes

Resonancia magnética

- No se realizan neuroimágenes con TAC o RM mientras el RN esté en terapia aguda.
- Lo ideal es realizar RNM cerebral con espectroscopía.
- Se debe realizar entre los 5° y 14° días de vida, estando el paciente en condición estable.
- La RNM por difusión también debe realizarse si se dispone de esta modalidad.
- La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) es el predictor más sensible de resultado en los neonatos con encefalopatía,

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

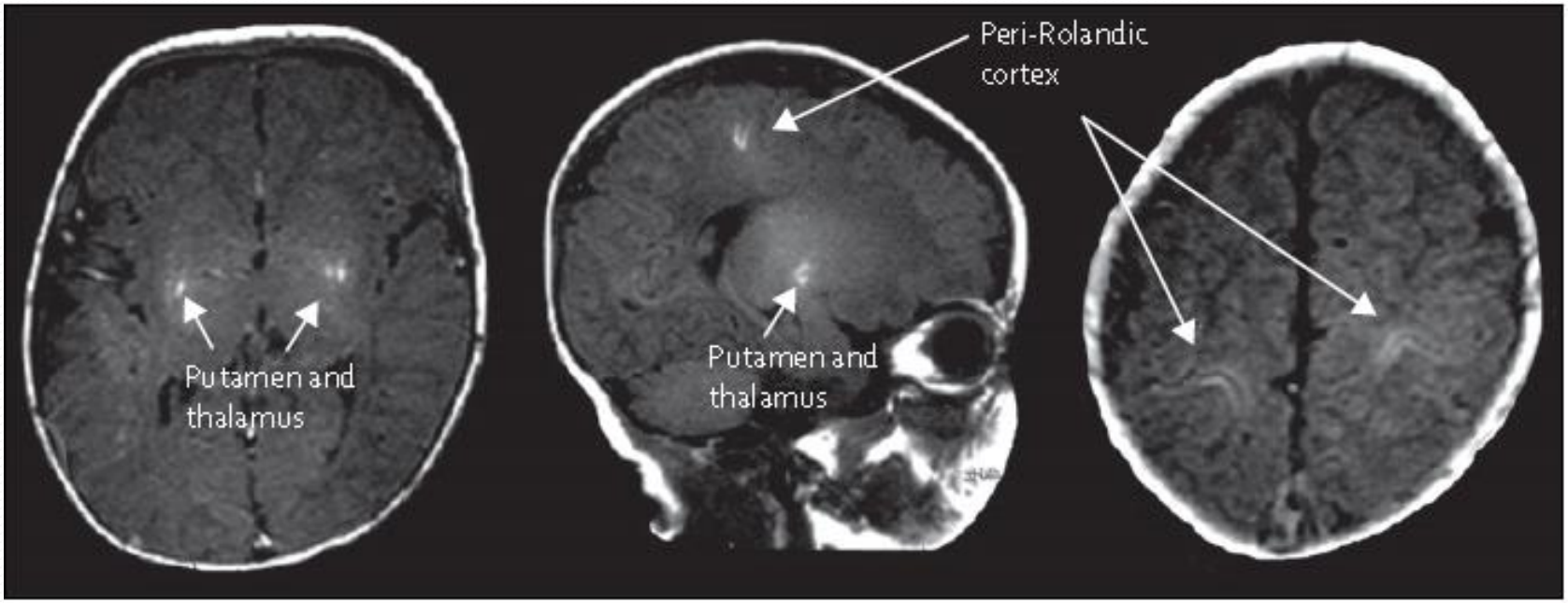


Figure 4: T1-weighted MRI of a baby at 2 weeks of age who had undergone severe, near-total asphyxia around the time of birth

Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372–82

Criterios Institucionales

Condiciones de las instituciones para realizar hipotermia

- Corresponder a nivel III de complejidad, es decir, disponer de camas de UCIN.

- Disponer de matrona o enfermera altamente capacitada, idealmente como mínimo una matrona o enfermera para 2 neonatos, durante las 72 h de hipotermia servocontrolada.

- Ser capaces de realizar estudio de neuroimagen, idealmente resonancia magnética, entre el 5° y 14° días después del evento.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Criterios Institucionales

- Disponer de estudio con EEG, e idealmente tener capacidad de monitorizar aEEG, así como neonatólogos capaces de realizar su lectura.

- Ofrecer un enfoque multidisciplinario en el seguimiento a largo plazo de los pacientes, con un equipo formado por pediatras, neurólogo infantil, psicólogo y profesionales especialistas en rehabilitación.

- Ser capaces de realizar estudios anatomopatológicos

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Criterios Institucionales

- Realizar auditoría perinatal contemporánea de todos los casos de EHI generados in situ y en su red de responsabilidad.

- Vigilar permanente incidencia de EHI, Apgar 5 min ≤ 6 y muerte asociada a asfixia neonatal.

Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501

Otras terapias de neuroprotección

- **Factores de crecimiento:** eritropoyetina, factor de crecimiento vascular endotelial, factor crecimiento insulínico.
- **Células madres neurales.**
- **Antioxidantes**: inhibidores selectivos de la nNOS y la iNOS, melatonina, alupurinol, N-acetilcisteina.
- **Disminución de excitotoxicidad:** topiramato, cannabinoides
- **Inhibidores de la muerte celular:** inhibidores de caspasa 3.
- **Bloqueador de receptories NMDA:** xenon

Neuroprotection in the Newborn Infant. Clin Perinatol. 2009 December ; 36(4): 859–880
Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med. 2010 October ; 15(5): 293–298

Panel: Drugs that might augment neuroprotection by mild hypothermia

Anticonvulsant or antiexcitatory

Phenobarbital,[123] topiramate,[124] levetiracetam,[14] memantine,[125] xenon,[126] magnesium sulphate,[43] bumetanide[127]

Anti-inflammatory or antioxidant

Sodium cromoglicate,[69,70] minocycline,[128,129] indometacin,[130] melatonin,[65,131] N-acetylcysteine,[67] allopurinol,[132–134] pomegranate polyphenols,[63] 7-nitroindazole,[135] 2-iminobiotin,[85] necrostatin 1[64]

Multiple mechanisms

Erythropoietin[82,88,136–139]

Growth factors

Nerve growth factor,[140] insulin-like growth factor 1,[141–143] brain derived neurotrophic factor[144]

Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372–82

Bibliografía

- Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 492-501.
- Neonatología. José Luis Tapia, Alvaro Gonzalez. Tercera edición 2008.
- Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):341.e1---341.e20
- Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372–82
- Hypoxic-ischemic Encephalopathy and Novel Strategies for Neuroprotection Clin Perinatol 39 (2012) 919–929.
- Pharmacological neuroprotection after perinatal asphyxia. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, October 2010; 23(S3): 17–19.
- Intrapartum Asphyxia, Neonatal Encephalopathy, Cerebral Palsy, and Obstetric Interventions in the Term and Near-Term Infant. Neoreviews 2013;14;e13

Bibliografía

- Cool Cap Trial: Lancet 2005;365:663-670.
- NICHD -NRN Trial: NEJM 2005;353(15):1574-1584.
- Azzopardi et al.NEJM 2009; 361(14):1349-1358.
- Jacobs et al. Arch pediatr Adolesc Med 2011;165(8):692-700.
- Shankaran at al, NEJM 2012;366:2085-2092.
- Neonatal Encephalopathy: Treatment with Hypothermia. JOURNAL OF NEUROTRAUMA 26:437–443 (March 2009)
- Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med. 2010 October ; 15(5): 293–298.
- Neuroprotection in the Newborn Infant. Clin Perinatol. 2009 December ; 36(4): 859–880

Bibliografía

- Does clinical status 1 week after therapeutic hypothermia predict brain MRI abnormalities? Journal of Perinatology (2013) 33, 538–542.
- Circulation. 2010;122:S516-S538
- Erythropoietin for Neuroprotection in Neonatal Encephalopathy: Safety and Pharmacokinetics. Pediatrics 2012;130;683
- Hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica: revisión sistemática. Evid Pediatr.2012

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION PRESTADA
A LOS QUE ESTUVIERON ATENTO
MEMEGENERADOR.COM