



ASFIXIA PERINATAL E HIPOTERMIA EN EL RECIÉN NACIDO CON EHI

ROSMINIA ARELLANO PAJARO

RESIDENTE DE PEDIATRÍA 2DO AÑO - USS

ENCEFALOPATÍA NEONATAL Y ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA

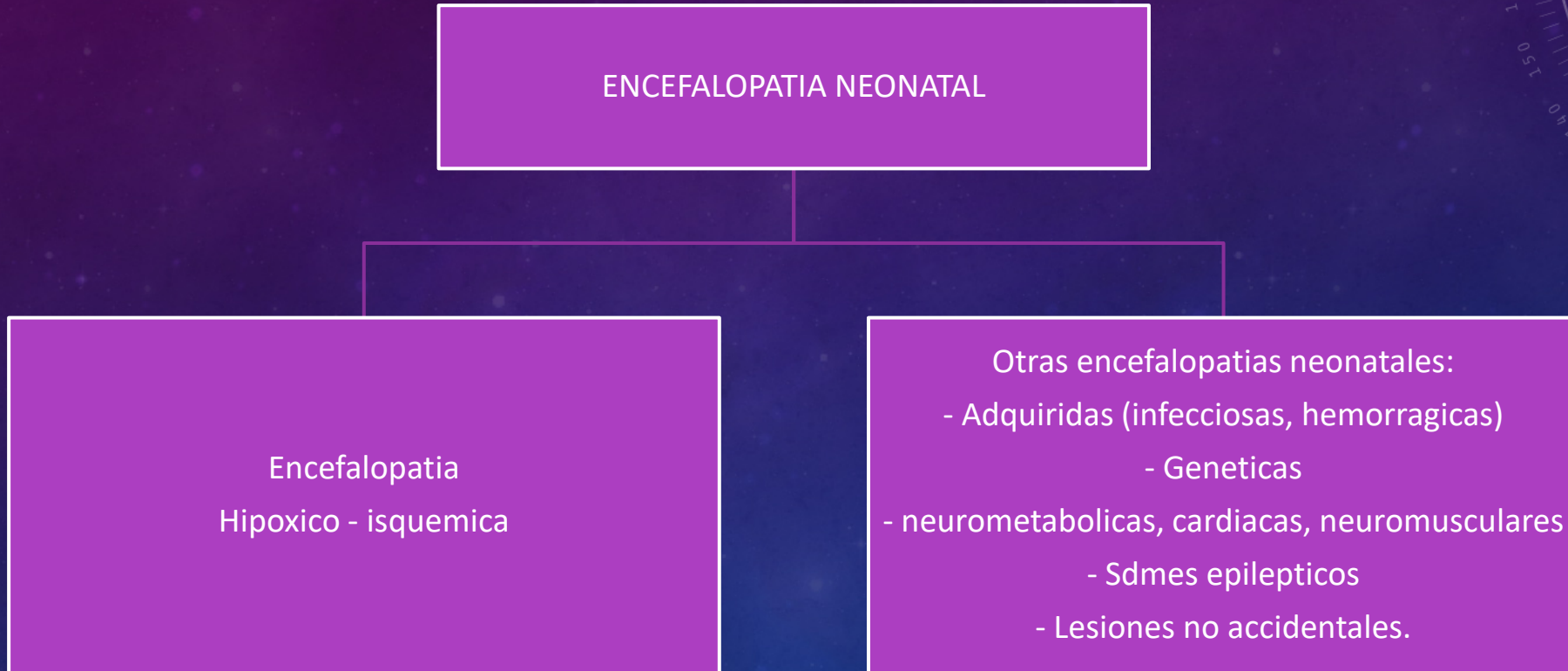
ENCEFALOPATÍA NEONATAL:

Patología que ocurre en recién nacidos > 35 semanas de gestación y que se manifiesta por alteraciones de la función neurológica y en la que se **desconoce el diagnóstico etiológico**.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO – ISQUÉMICA:

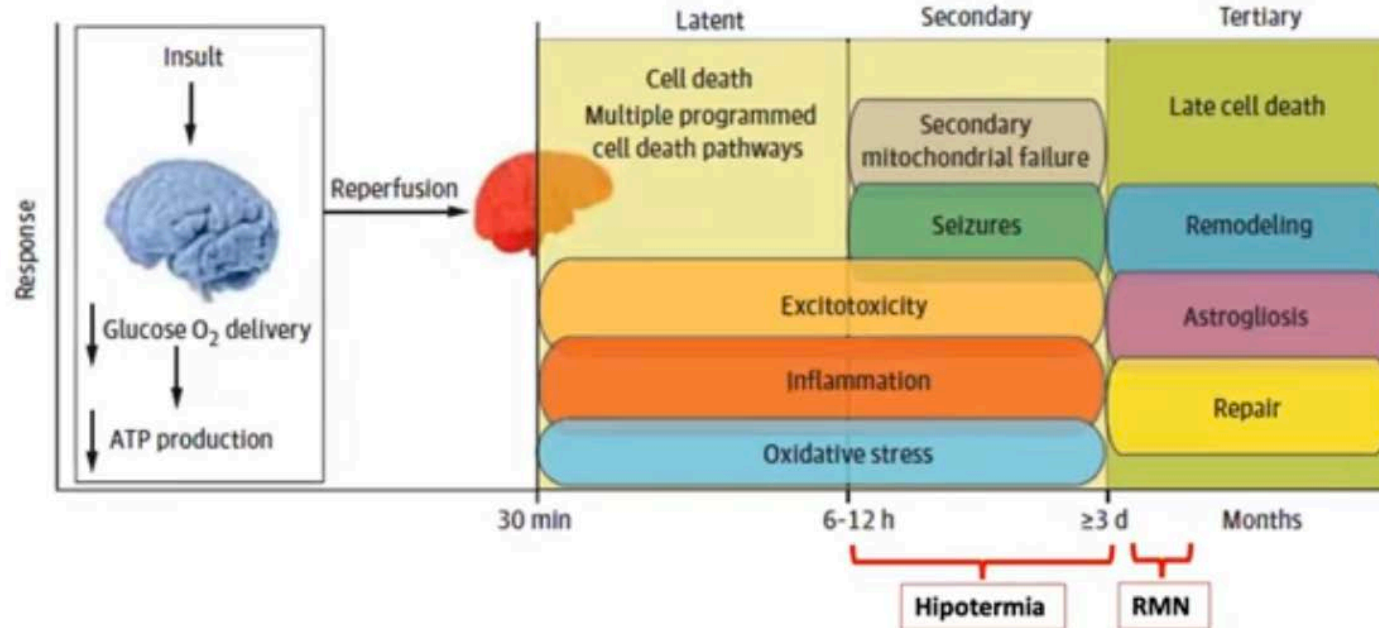
Patología que se manifiesta por alteraciones de la función neurológica, pero en la que hay un diagnóstico preciso de hipoxia e isquemia durante el periodo prenatal y de transición fetal – neonatal.

ENCEFALOPATÍA NEONATAL Y ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA



INTRODUCCIÓN

- El daño cerebral después de la hipoxia e isquemia es un proceso dinámico caracterizado por una cascada de acontecimientos fisiopatológicos que se prolonga durante semanas, meses e incluso años después del insulto inicial.
- Incidencia en países desarrollados es baja, afectando aproximadamente entre **1 -3 casos x 1000 RN vivos de edad gestacional \geq de 36 semanas**, siendo para la EHI moderada y grave del **0.49 x 1000**.
- Afortunadamente en los últimos años diversos ensayos han mostrado que la reducción de la temperatura corporal en $3 - 4^{\circ}\text{C}$ (hipotermia moderada) mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, iniciado precozmente (antes de las 6 horas de vida) y mantenido durante 72 horas, reduce la mortalidad y la discapacidad mayor en los niños que sobreviven tras una agresión hipóxico – isquémica perinatal.
- A pesar de estos nuevos datos, todavía quedan importantes dudas: si la hipotermia podría resultar beneficiosa para los niños con EHI leve, si podría ser eficaz cuando se inicia entre las 6 -12 horas de vida, si se mantendrá la mejoría observada en el neurodesarrollo de estos niños hasta la edad adulta o si es posible de aplicar en países con pobres recursos.



ETAPAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DAÑO CEREBRAL HIPÓXICO – ISQUÉMICO (VENTANA TERAPÉUTICA)

ALTERACIONES DE LA PERFUSIÓN PLACENTARIA O INTERRUPCIÓN DEL SUMINISTRO DE GLUCOSA/OXIGENO AL FETO

- Desprendimiento de placenta
- Alteraciones del flujo sanguíneo por el cordón (prolapso, nudo verdadero, compresión, inserción velamentosa)
- Encajamiento de hombros
- Parto podálico
- Rotura uterina

CONSECUENCIAS DE LA INTERRUPCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO/GLUCOSA/OXIGENO



Harteman, J. C., Nikkels, P. G., Benders, M. J., Kwee, A., Groenendaal, F., & de Vries, L. S. (2013). Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *The Journal of pediatrics*, 163(4), 968-975.

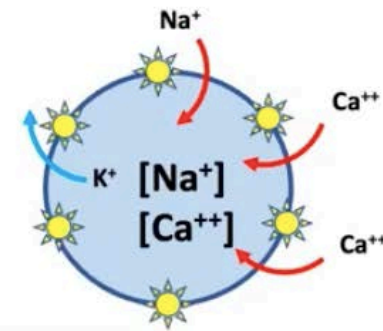
Interrupción de aporte de glucosa & O₂

Depleción de ATP

Fase latente y secundaria

Alteración del potencial celular de transmembrana

- Entrada de Na⁺ y H₂O
- Entrada masiva de Ca⁺⁺
 - Salida de K⁺
- Despolarización neuronal/Edema citotóxico
 - Excitotoxicidad/Convulsiones
 - Estrés oxidativo/Fallo mitocondrial
 - Necrosis
 - Apoptosis



Fase terciaria

- muerte celular tardía
- remodelamiento del cerebro dañado
 - astrogliosis

CONSECUENCIAS DE LA INTERRUPCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO/GLUCOSA/OXIGENO

Harteman, J. C., Nikkels, P. G., Benders, M. J., Kwee, A., Groenendaal, F., & de Vries, L. S. (2013). Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *The Journal of pediatrics*, 163(4), 968-975.

- Antecedentes maternos

- Preeclampsia/Hipertensión/S. HELLP
- Accidentes traumáticos/maltrato
- Diabetes
- Gestación múltiple
- Abuso de drogas ilegales

- Signos centinelas

- Alteraciones de la FCF
- Hemorragias, placenta previa, prolapso de cordón
- Aguas meconiales

- Valoración postparto

- Depresión del nivel de conciencia
- Anormalidad del tono y fuerza muscular
- Alteraciones de los pares craneales
- Convulsiones
- Depresión respiratoria
- Acidosis metabólica e incremento del lactato
- Lesión de otros órganos: hígado, riñón, miocardio
- Lesiones evidenciadas en la resonancia magnética

- Apgar bajo ≤ 5 a los 10 minutos
- Acidosis metabólica
 - $\text{pH} < 7.0$; $\text{EB} \geq -16 \text{ mEq/L}$
- Lactacidemia

CONSIDERACIONES DIAGNOSTICA DE EHI

Cuadro # 2. Clasificación de Samat de los estadios clínicos de la EHI

	Grado I (leve)	Grado II (moderada)	Grado III (severa)
Nivel de conciencia	Hiperalerta e irritable	Letargia	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Postura	Ligera flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflejo de Moro	Hiperreactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Función autonómica	Simpática	Parasimpática	Disminuida
Pupilas	Midriasis	Miosis	Posición media
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Raras
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	≤ 24 horas	De 2 a 14 días	Horas a semana

GRADUACIÓN CLÍNICA DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO - ISQUÉMICA

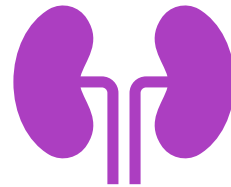
Table 1. Thompson-score

Sign	Score			
	0	1	2	3
Tone	Normal	Hyper	Hypo	Flaccid
Level of consciousness	Normal	Hyper alert, stare	Lethargic	Comatose
Fits	None	Infrequent <3/day	Frequent >2/day	
Posture	Normal	Fisting, cycling	Strong, distal flexion	Decerebrate
Moro-reflex	Normal	Partial	Absent	
Grasp-reflex	Normal	Poor	Absent	
Suck-reflex	Normal	Poor	Absent	
Respiratory pattern	Normal	Hyperventilation	Brief apnoea	IPPV (apnoea)
Fontanelle	Normal	Full, not tense	Tense	

CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS (ANALÍTICAS)



Alteración hepática: elevación
de las transaminasas



Alteración renal: elevación de la
creatinina/N- acetil –
glucosaminidasa



Alteración Miocárdica:
Troponina T, creatinquinasa
fracción MB

GUÍAS DE ESTÁNDARES PARA APLICACIÓN CLÍNICA DE LA NEUROPROTECCION CON HIPOTERMIA

- Identificación de los RN con EHI candidatos a tratamiento con hipotermia:

Datos perinatales compatibles con situación de hipoxia – isquemia periparto	Estado objetivo de afectación perinatal
<ul style="list-style-type: none">• Estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal y/o un pH patológico obtenido de cuero cabelludo del feto• Existencia de un evento hipóxico centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, exanguinación fetal)• Existencia de una distocia de parto	<ul style="list-style-type: none">• pH de cordón (o pH en la 1ª hora de vida en ausencia de pH de arteria de cordón umbilical) ≤ 7.0 o un déficit de base ≥ 16• Apgar a los 5 minutos ≤ 5 y la necesidad de reanimación con presión positiva intermitente durante mas de 10 min

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA HIPOTERMIA

- Disminución del metabolismo cerebral (5% por cada °C de descenso de la temperatura cerebral)
- Iniciada precozmente, prolonga el periodo de hipoperfusión tras la hipoxia – isquemia, disminuyendo el daño cerebral

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-acetilaspártato
-

NEUROPROTECCION CON HIPOTERMIA CEREBRAL TRAS LA AGRESIÓN HIPÓXICO - ISQUÉMICA

Rol de la temperatura cerebral durante y tras la agresión hipóxico – isquémica:

- Hipertermia incrementa el deterioro neurológico precoz y la morbimortalidad neurológica
- Una reducción de la temperatura cerebral de 3 – 4 ° C, iniciada precozmente tiene un efecto neuroprotector y previene el daño cerebral
- Hipotermia iniciada precozmente y mantenida durante 72 horas mejora la recuperación electroencefalográfica y disminuye el edema citotóxico y la pérdida neuronal.
- Cuando el retraso es mayor y la hipotermia se inicia tras el establecimiento de la crisis convulsiva no se obtiene mejoría histológica ni neurofisiológica.

MANEJO INICIAL DEL RN ASFÍCTICO CON RIESGO DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO - ISQUÉMICA

- El objetivo de la reanimación en estos RN es restablecer lo mas precozmente posible el flujo sanguíneo cerebral y la liberación tisular de oxígeno y evitar situaciones o acciones que puedan agravar el daño cerebral hipóxico isquémico

Tabla 2 Recomendaciones para la reanimación del recién nacido con riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica

- Monitorización de temperatura y SatO₂
- Iniciar reanimación con FiO₂ ambiente
- Colocar pulsioxímetro en muñeca derecha lo antes posible para control de SatO₂ y pulso (lectura fiable a los 90 s)
- Una vez conseguida ventilación y FC > 100: apagar el calor radiante
- Evitar: expansiones bruscas de volumen, hiperventilación, administración de bolos de bicarbonato y calcio
- Apagar incubadora de transporte

MANEJO INICIAL DEL RN ASFÍCTICO CON RIESGO DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO - ISQUÉMICA

Periodo posterior a la reanimación:

- Posterior a la reanimación permanece con apnea o con esfuerzo respiratorio inestable o ineficaz, signos francos de disfunción neurológica debe ser ingresado a cuidados intensivos neonatal
- RN con esfuerzo respiratorio regular y eficaz y sin signos de encefalopatía aguda significativa se mantendrán en observación:
 1. temperatura axilar 36.5°C, control de gases, lactato, glicemia y si se dispone de aEEG es conveniente la monitorización
- Se recomienda restricción hídrica con aporte de 30 – 50 cc/kg/día, control estricto de electrolitos (calcio y magnesio)
- Mantener calcio >7.0 mg/dl, Mg > 1.6, Na 135 – 145 y K 3.5 – 4.5
- EEEa

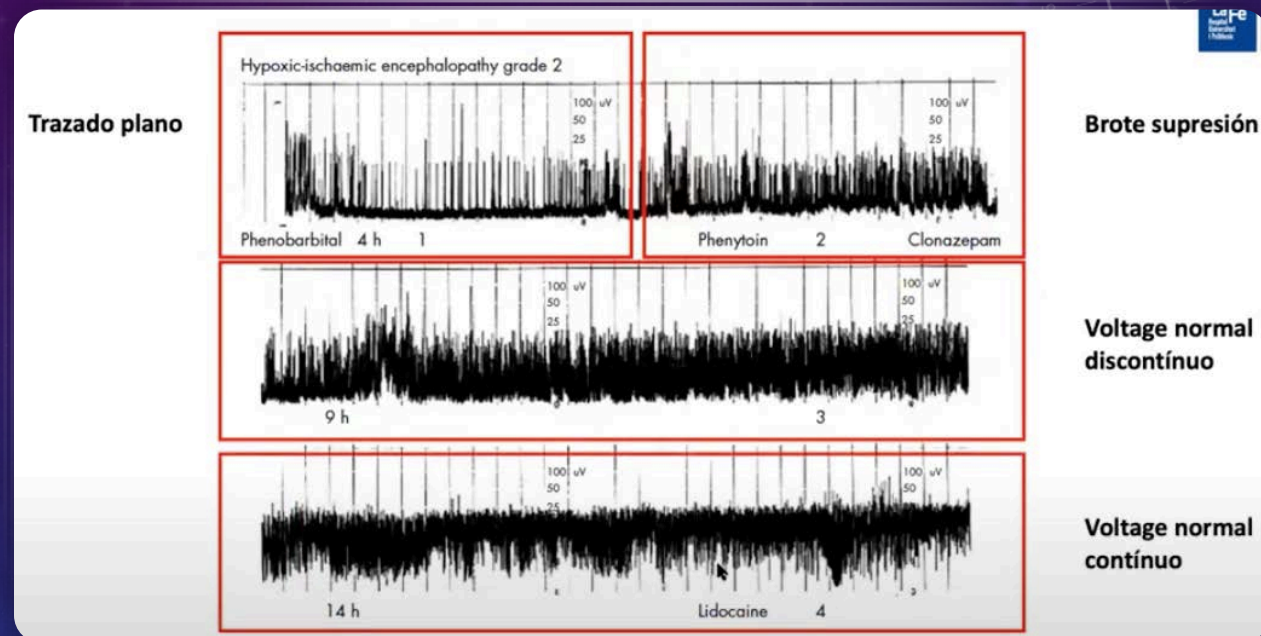
ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR AMPLITUD

El uso precoz y continuado de aEEG combinado con EEG estándar de larga duración se considera un estándar requerido para tratamiento con hipotermia.

La monitorización continuada con aEEG es predictiva de muerte o retraso en el desarrollo neurocognitivo.

aEEG permite la monitorización continuada y la detección de anomalías del trazado de base (bajo voltaje de base discontinuo, continuo) y establecimiento de ciclo vigilia – sueño

- Monitoreo continuo electroencefalográfico, limitado a las zonas mas susceptibles de daño (2 canales)



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

- EG < 35 Semanas
- Malformación congénita grave
- Cromosopatía
- Ecografía cerebral con lesión estructural
- Edad superior a las 6 horas de vida al inicio de la hipotermia
- Necesidad de cirugía en los primeros 3 días de vida

MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO Y FASES DEL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

Equipo ideal: alcanzar rápidamente la temperatura diana (33.5 – 34°C), mantenerla con pocas variaciones durante las 72 horas, permitir recalentamiento lento y controlado (0.2 – 0.5°C), fácil de utilizar, no dificultar el acceso al niño, no causar efectos secundarios indeseables (discomfort o escalofríos)

Recomendaciones generales en el tratamiento con hipotermia:

- control de temperatura central (recto: sonda introducida 5-6 cm), o en el esófago (sonda ubicada en 1/3 inferior del esófago)
- Preparación del equipo de hipotermia (30 -40 min)
- Monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada por amplitud

MODALIDADES DE TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

**Hipotermia
corporal total**

**Hipotermia
selectiva
cerebral**



Blanketrol III



Critical



Cool cap

MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO Y FASES DEL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

FASE DE ENFRIAMIENTO:

- Reducir la temperatura central en 30 – 40 minutos (33 -34 °C en la hipotermia corporal global y a 34 – 35 °C en la hipotermia selectiva)
- El limite de seguridad es no enfriar a < 32°C
- El enfriamiento debe ser mas lento y cuidadoso en los neonatos con necesidades de oxigeno $\geq 50\%$ o si esta > 30% sobre el valor inicial (riesgo de hipertensión pulmonar)

MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO Y FASES DEL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

FASE DE MANTENIMIENTO:

- Una vez alcanzada la temperatura diana el objetivo es mantenerla sin oscilaciones importantes, evitar lesiones cutáneas y desplazamientos del sensor de temperatura central
- Si durante esta fase existen signos de estrés termino (escalofríos, $fc > 120$, temblores), puede ser necesaria la sedación
- Se debe reducir enfriamiento si aumentan las necesidades de oxígeno, si existe coagulopatía o trombocitopenia grave con sangrado activo y $fc < 80$ lpm

MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO Y FASES DEL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

FASE DE RECALENTAMIENTO:

- Este debe producirse lentamente en 6 – 12 horas a una velocidad de 0.2 a 0.5 ° C por hora
- Es una fase crítica en los niños con EHI grave por que fácilmente puede producirse un desacoplamiento entre el aporte y el consumo de oxígeno cerebral
- Existe la posibilidad de episodios de apnea intermitente
- La hipotermia produce cambios en el K intracelular, una corrección agresiva en el enfriamiento puede asociarse a una hiperpotasemia de rebote en el recalentamiento

MANEJO GENERAL DEL RN CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO – ISQUÉMICA Y TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

Los principales objetivos:

- Corregir PCO₂ para la temperatura actual (evitar alcalosis por hipocapnia, por que disminuye el FSC, altera el transporte de oxígeno)
- Evitar la hiperoxia después de la asfixia; vigilar la saturación y FiO₂ necesarias
- Cambios en la estrategia de ventilación (la reducción del metabolismo y consumo energético produce disminución de la producción de CO₂, si usamos parámetros convencionales el resultado será una importante hiperventilación.

MANEJO GENERAL DEL RN CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO – ISQUÉMICA Y TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

Control de la coagulación:

- Riesgo de trombosis y hemorragia (el flujo sanguíneo suele ser mas lento)
- Induce alteraciones en la coagulación; disfunción plaquetaria (10 – 40%), incremento de la actividad fibrinolítica, prolongación del tiempo de protrombina y tiempos de tromboplastina parcial activada

Control hemodinámico:

- Disminuye el consumo miocárdico de oxígeno, el gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca
- Arritmias (enlentece el marcapaso auricular, la capacidad de conducción intracardiaca y el intervalo QT)
- Cambios en el lactato sérico (acidosis láctica)

MANEJO GENERAL DEL RN CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO – ISQUÉMICA Y TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

Tratamiento farmacológico durante la hipotermia

Fármacos de excreción renal:

- No es necesario modificar dosis en los de excreción renal

Fármacos con metabolismo hepático:

- La hipotermia puede disminuir el metabolismo de los fármacos con metabolismo hepático por la dependencia de la temperatura del sistema enzimático de la citocromo P450

Nutrición y fluidoterapia

- La incidencia de NEC en baja (1 – 2%), si se dispone de leche materna puede valorarse individualmente el inicio de una nutrición enteral trófica
- Se recomienda aportes de líquidos iniciales de 40 – 50 cc/kg/día

Convulsiones

- **Recomendación: tratar las crisis eléctricas sin correlato clínico (Rellenar en H^a registro de aEEG y Convulsiones)**
- **Recordar que la mayoría de fármacos tienen metabolismo hepático, el cual está reducido en condiciones de hipotermia y por tanto la eliminación de los mismos es más lenta y hay riesgo de intoxicación**

Manejo	Fármaco	Dosis en condiciones de hipotermia	Niveles o concentraciones
Primera línea	Fenobarbital	Carga: 20 mg/Kg. No cede en 10min o repite dar otros 10 mg/kg (máximo 30 mg/Kg). Mantenimiento: 2-3 mg/kg/d en 2 dosis.	Niveles: 15-30 mcg/mL (nunca >40 mcg/mL). Si hipotermia mantenimiento a 3 mg/Kg/d
Segunda línea	Levetiracetam	Carga: 20-40 mg/Kg IV o vía horas Mantenimiento: a las 24 h de la carga 5-10 mg/kg/d (máximo 60 mg/kg/d)	Concentración del fármaco 5 mg/mL
	Midazolam	Carga: 0,15 mg/Kg IV Mantenimiento: 0,05-0,15 mg/Kg/h	
Tercera línea	Lidocaína	Carga: 2 mg/kg IV en 10min Mantenimiento. Si ≤ 2.5Kg: 1ª Etapa: 6 mg/Kg/h durante 3.5 h. 2ª Etapa: 3 mg/Kg/h durante 12 h y finalmente 3ª Etapa: 1,5 mg/Kg/h durante 12 h. Si ≥ 2.5Kg: : 1ª Etapa: 7 mg/Kg/h durante 3.5 h. 2ª Etapa: 3.5 mg/Kg/h durante 12 h y finalmente 3ª Etapa: 1,75 mg/Kg/h durante 12 h.	Concentración 1 mg/ 1 ML Niveles: 1,5-6 mg/L (nunca > de 6 mg/L)

VALOR PRONOSTICO DE LA NEUROIMAGEN TRAS LA HIPOTERMIA

•Ultrasonografía – Doppler cerebral:

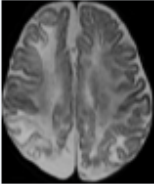
- Debe ser realizada lo mas precoz posible tras el nacimiento, con el objetivo de detectar aquellas lesiones de otra etiología; infecciosas, malformativas o hemorrágicas

Tabla 4 Lesiones cerebrales antenatales

- Hemorragia intracraneal fetal
 - Lesión cerebral establecida hipóxico-isquémica presente al nacimiento
 - Infarto cerebral arterial/trombosis seno venoso
 - Calcificaciones
- Malformaciones, disgenesia cerebral e hidrocefalia/hidranencefalia
- Ventriculomegalia fetal o presente al nacimiento
- Trastornos de migración neuronal (difícil en los pacientes inmaduros)
- Germinólisis
- Vasculopatía arterias estriadas
- Quiste en plexo coroideo
- Otras patologías antenatales con/sin anomalías en la USC
 - Fetopatía por infección
 - Condiciones determinadas genéticamente o anomalías embriológicas
 - Microcefalia

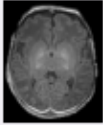
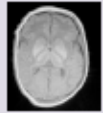
Cabañas F y Bravo MC¹²⁸.

VALOR PRONOSTICO DE LA NEUROIMAGEN TRAS LA HIPOTERMIA




Estimación del pronóstico a partir de la RM cerebral al alta		
SUSTANCIA BLANCA (SB)		TRONCO ENCEFÁLICO Y CEREBELO
Lesión	Riesgo	Signo
Grave (sin lesión GBT)	30-40% Retraso cognitivo 5-10% PC (leve) Otros: Trastornos de conducta y del lenguaje Alteraciones visuales Epilepsia Microcefalia	Alteración de la señal Tronco
		Alteración de la señal cerebelo
		Consecuencias
		Trastorno de la alimentación Necesidad gastrostomía (protuberancia) Aumento de la mortalidad
		Hipotonía, alteraciones movimiento y alteración cognitiva y de comportamiento




•Resonancia Magnética Cerebral:

- Permite detectar patrones de lesión relacionados con la etiología y el momento del insulto y además proporciona información en relación al pronóstico
- 7 – 15 días

Brazo Posterior de la Cápsula Interna (BPCI)	
Gravedad lesión	Riesgo PC
Señal equívoca Aumento de la señal bilateral pero menos definido de un lado	30-60% (PC leve) 
Señal anómala Ausencia de la señal	70-80% (PC grave) 

Lesión	Alteraciones visuales
Leve / Moderada SB, leve/moderada GBT y normal mesencéfalo	15%
Leve/moderada GBT , anómalo mesencéfalo y grave SB	55%
Grave SB, grave GBT y anómala mesencéfalo	87%

Ganglios basales y tálamos (GBT)	
Gravedad de la lesión	Riesgo de PC
Leve 	10-15% Deambulacion normal 2a
Moderada 	50-75% La mayoría no andarán a los 2ª. Nivel cognitivo variable
Grave 	>95% No deambulacion. Inteligencia afectada o no evaluable

Corteza	Epilepsia
Leve/moderada GBT y afectación leve corteza 	11%
Grave GBT y normal/afectación leve corteza 	43%
Grave GBT y afectación grave corteza 	75%

VALOR PRONOSTICO DE LA NEUROIMAGEN TRAS LA HIPOTERMIA

BIBLIOGRAFÍA

- Hansen, A. R., & Soul, J. S. (2012). 55 Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Manual of Neonatal care*, 711.
- Blanco, D., García-Alix, A., Valverde, E., Tenorio, V., Vento, M., Cabañas, F., & Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN. (2011, November). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. In *Anales de Pediatría* (Vol. 75, No. 5, pp. 341-e1). Elsevier Doyma.
- Harteman, J. C., Nikkels, P. G., Benders, M. J., Kwee, A., Groenendaal, F., & de Vries, L. S. (2013). Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *The Journal of pediatrics*, 163(4), 968-975.
- Goswami, I., Guillot, M., & Tam, E. W. (2020, June). Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. In *Seminars in Neurology* (Vol. 40, No. 03, pp. 322-334). Thieme Medical Publishers.
- Mastrangelo, M., Fiocchi, I., Fontana, P., Gorgone, G., Lista, G., & Belcastro, V. (2013). Acute neonatal encephalopathy and seizures recurrence: a combined aEEG/EEG study. *Seizure*, 22(9), 703-707.