

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:

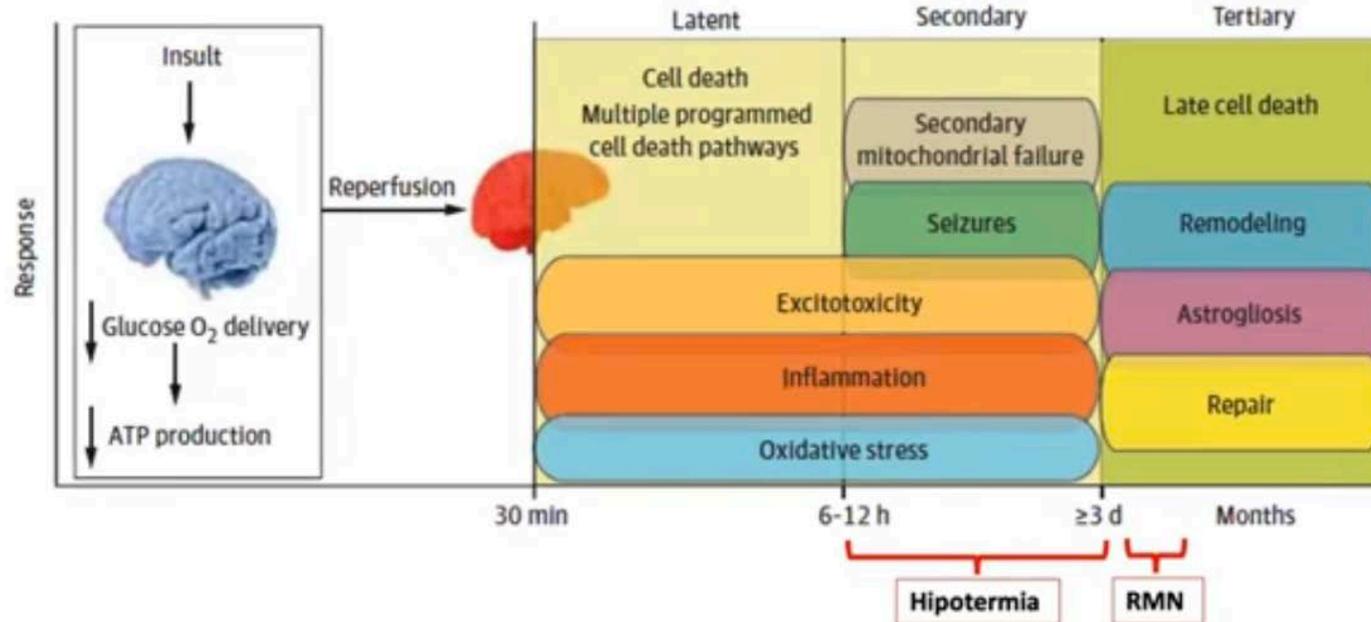
Patología que se manifiesta por alteraciones de la función neurológica, pero en la que hay un diagnóstico preciso de hipoxia e isquemia durante el periodo prenatal y de transición fetal – neonatal.

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.

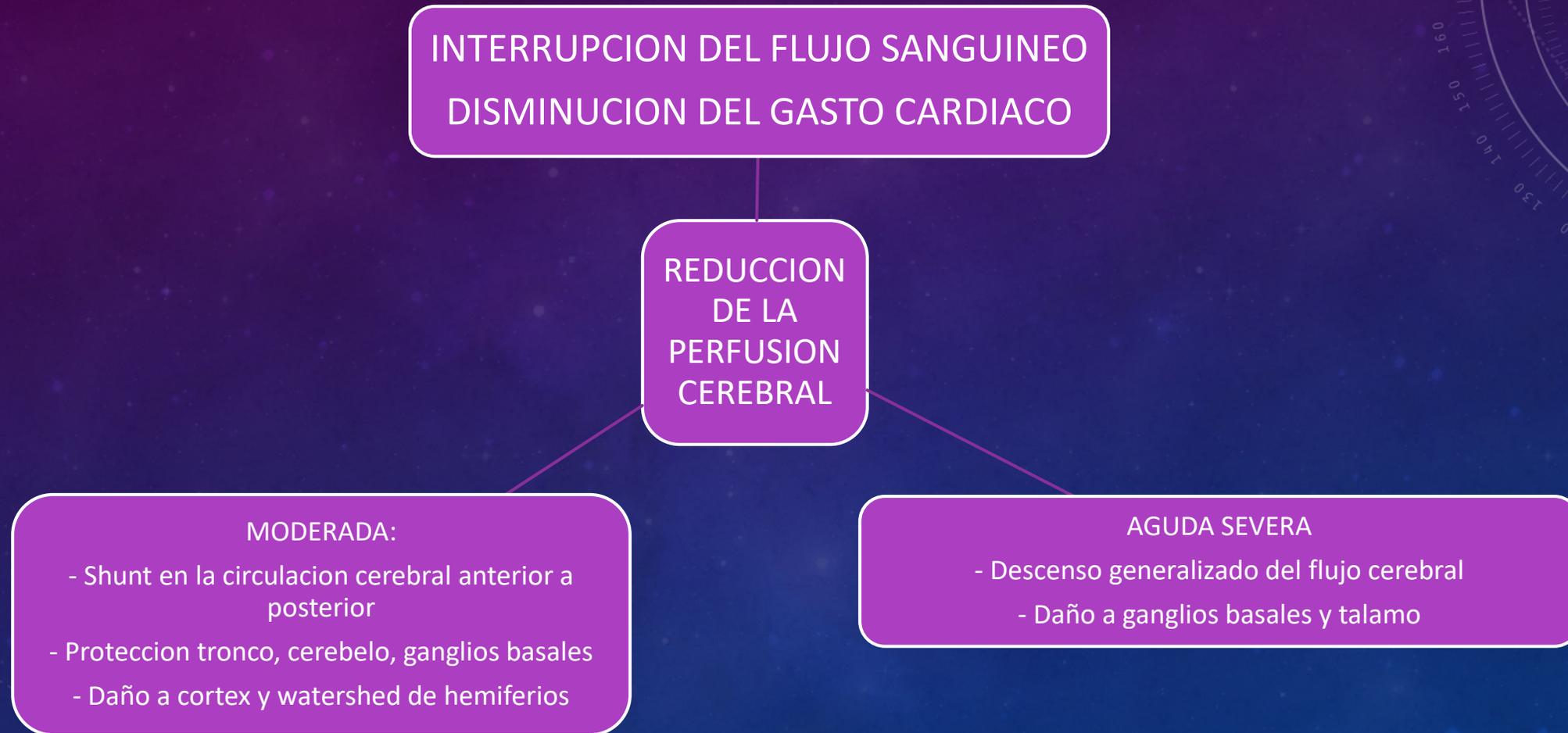


ETAPAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DAÑO CEREBRAL HIPÓXICO – ISQUÉMICO (VENTANA TERAPÉUTICA)

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.

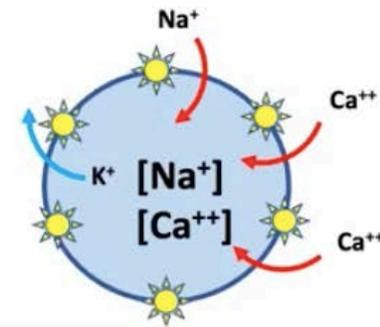
Interrupción de aporte de glucosa & O₂

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

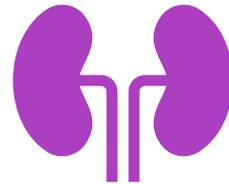
Table 1. Thompson-score

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

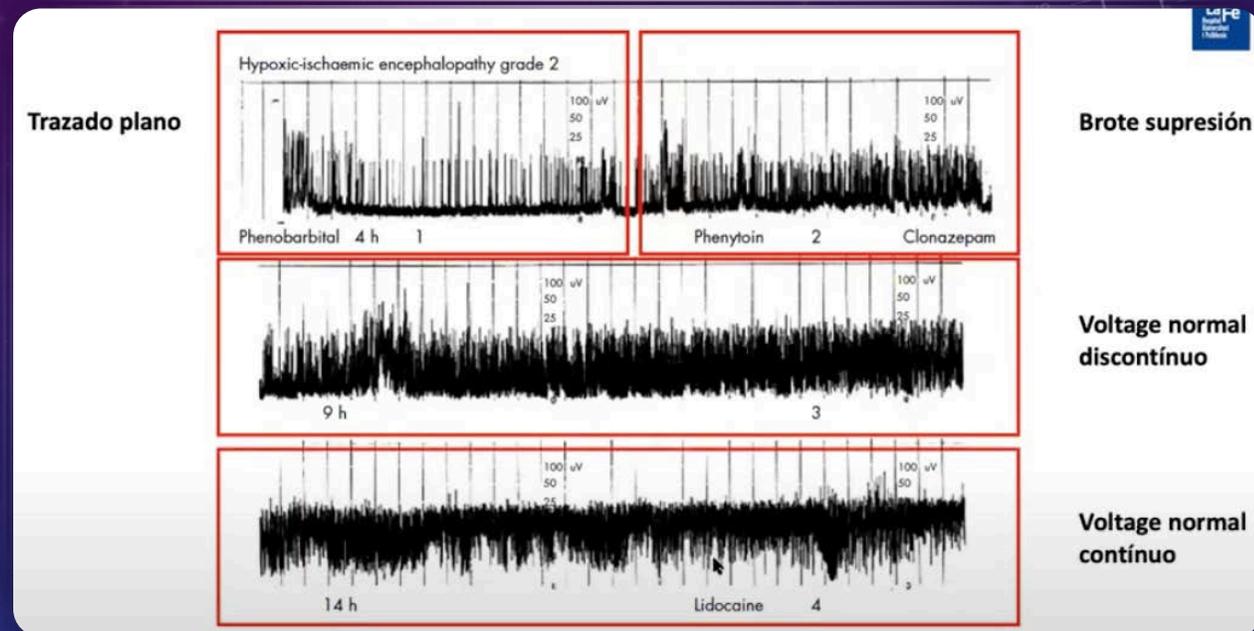
ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR AMPLITUD

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 esta 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: 1 ^a Etapa: 6 mg/Kg/h durante 3.5 h. 2 ^a Etapa: 3 mg/Kg/h durante 12 h y finalmente 3 ^a Etapa: 1,5 mg/Kg/h durante 12 h. Si ≥ 2.5Kg: : 1 ^a Etapa: 7 mg/Kg/h durante 3.5 h. 2 ^a Etapa: 3.5 mg/Kg/h durante 12 h y finalmente 3 ^a 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

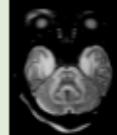
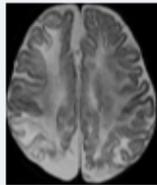
Tabla 4 Lesiones cerebrales antenatales

- 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.

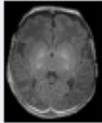
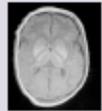
VALOR PRONOSTICO DE LA NEUROIMAGEN TRAS LA HIPOTERMIA

Estimación del pronóstico a partir de la RM cerebral al alta			
SUSTANCIA BLANCA (SB)		TRONCO ENCEFÁLICO Y CEREBELO	
Lesión	Riesgo	Signo	Consecuencias
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	Trastorno de la alimentación Necesidad gastrostomía (protuberancia) Aumento de la mortalidad
		Alteración de la señal cerebelo	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.