

Estado actual de  
la Hipotermia  
terapéutica en la  
Encefalopatía  
hipóxico  
isquémica



INTERNO: MATÍAS WINTER

# Introducción

- ▶ La EHI es el síndrome clínico de gravedad variable que resulta de la interrupción del intercambio gaseoso perinatal, siendo la principal causa de muerte y discapacidad neurológica permanente en el RN a término o casi término.
- ▶ Afecta 0,7 - 1,2 millones de niños cada año en el mundo.
- ▶ Representa el 23% del total de la mortalidad infantil
- ▶ Responsable de aproximadamente un 20% de los casos de parálisis cerebral en la niñez
- ▶ La incidencia de la EHI es variable según el nivel socioeconómico de los países → Europa (1/1.000) < Latinoamérica
- ▶ **En Chile:** incidencia global de 4-6/1.000 nacidos vivos en casos moderados. 2-3/1.000 nacidos vivos en casos graves

# Hipotermia terapéutica

# Antecedentes y realidad local

- ▶ A finales del siglo XX, estudios preclínicos mostraron que la hipotermia cerebral iniciada alrededor de las 6 horas tras la agresión hipóxico-isquémica reducía sustancialmente el daño y mejoraba la recuperación.
- ▶ A inicios del siglo XXI, varios ECA en RN con EHI moderada- grave, demostraron que la reducción de la temperatura en 3-4°C (enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza) iniciado antes de las 6 horas y mantenido por 72 horas REDUCIAN LA MORTALIDAD y DISCAPACIDAD
- ▶ **En Chile:** el inicio de HT data hace más de 15 años. Sin embargo, desconocemos la implementación de HT en hospitales de mayor complejidad privados y estatales. Además se desconoce la real incidencia de EHI en los diferentes centros de salud en Chile.

# Estudios preclínicos

- ▶ Aún, cuando la HT en la EHI confirma la factibilidad de la neuroprotección, solo reduce el riesgo absoluto de muerte o discapacidad mayor en aproximadamente un 15% (de 61% a 46%), lo que significa que casi la mitad de los bebés mueren o sobreviven con discapacidad a pesar del tratamiento con HT
- ▶ **Estudios preclínicos:** La HT ofrece neuroprotección cuando se inicia inmediatamente después de la agresión (< 6 horas)
- ▶ El momento del inicio de la HT se correlaciona con el desenlace
- ▶ Estos datos indican que la EHI es una urgencia tiempo-dependiente tanto en su diagnóstico como en el inicio del tratamiento.

# Categorización de la gravedad

- ▶ La categorización de la gravedad, dentro de las primeras 6 h de vida, se realiza utilizando escalas clínicas de graduación. La mayoría de las escalas son nominales y establecen 3 categorías de gravedad: leve, moderada o grave.

	<b>Grado I (leve)</b>	<b>Grado II (moderada)</b>	<b>Grado III (severa)</b>
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

Fuente: Clasificación de Sarnat.

# Categorización de la gravedad

NO logran captar la amplitud de la disfunción neurológica, por lo que cada categoría podría tener una amplia expresión de gravedad

La ausencia de estandarización tanto de las maniobras para los diferentes ítems que las constituyen como de las posibles respuestas.

Dificulta la homogeneidad en las clasificaciones de la gravedad en las primeras seis horas de vida y, particularmente dificulta diferenciar entre EHI leve o moderada

Para disponer de un esquema de evaluación clínica bien estandarizado, apoyado en la aEEG recientemente se ha desarrollado y testado una escala puntuada que refleja la gravedad de la EHI

# RATING SCALE FOR NEONATAL ENCEPHALOPATHY (NE - RS)

## Alertness

Apply the stimuli with increasing intensity and leave enough time between stimuli to observe the infant's complete reaction

0	1	2	6	8
Wakes up without difficulty and keeps alert for more than 30 seconds	Wakes up with some difficulty to non-noxious stimuli. Alertness is slightly shortened	Difficulty in waking up to noxious stimuli. When awake stays alert for a few seconds ( $\leq 6$ seconds)	Wakes up with great difficulty to noxious stimuli, quickly falls asleep	Not waking up to noxious stimuli

## Posture (muscular tone)

Infant lying supine; look at the position of legs and arms

0	1	2	6	8
				
Adequate flexion and adduction of the limbs	Poor flexion and adduction in the upper limbs	Poor flexion and adduction in both upper and lower limbs	Severe hypotonia or tonic posture (non-sustained)	Flaccid or sustained tonic posture (decerebration or decortication)

## Spontaneous motor activity

Without stimulating the infant, pay attention to the spontaneous movement pattern and whether it involves different parts of the body in different directions and speeds (complexity & variability), and if movements seem to be linked (fluidity)

0	1	2	6	8
Fluent, variable and complex movements	Fluent and variable but excessive tremor and startles	Decreased; monotonous with poor variability and complexity	Greatly diminished activity	Absence of activity or continuous tremor at rest

## Motor response elicited by stimuli

Pay attention to the motor response following gradual stimuli

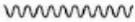
0	1	2	6	8
Vigorous, alternating limb movements	Normal motor response but few movements	Withdrawal movements involving more than only the stimulated limb	Withdrawal response involving only the stimulated extremity	Absent or stereotyped; can mimic decorticate or decerebrate posturing

## Myotatic reflexes

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

0	1	2	6	8
 Patellar reflex; place the knee slightly bent and tap on the tendon.	 Adductor reflex; place a finger over the tendon and tap on it.	 Achilles reflex; tap a finger placed over the distal plantar surface of the foot.		
Normal	Hyperactive	Hypoactive	Absent	—

## Breathing Pattern

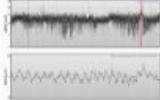
0	1	2	6	8
Spontaneous (A) or Kussmaul (B)	—	Periodic breathing	—	Central hyperpnea (A), apneustic (B), Biot (C), ataxic (D) or apnea
A  B 				A  B  C  D 

## Clinical seizures

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

## Amplitude-integrated electroencephalographic seizures

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

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

## Amplitude-integrated electroencephalogram background pattern\*

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

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

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

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

# Cadena de neuroprotección cerebral

- ▶ Es el conjunto de acciones encaminadas al control de los factores comorbidos potencialmente agravantes de la agresión hipóxico-isquémica antes y durante la HT, como son: **hipertermia, hipoglucemia, hipocapnia e hiper/hipoxia en las primeras horas.**
- ▶ La práctica clínica actual parece ser mejor que la apreciada en los primeros ECA



# Hipotermia pasiva

- ▶ Una parte de los neonatos que desarrollan EHI nacen en hospitales de baja complejidad y su traslado a centros terciarios que pueda ofrecerles HT es obligado.
- ▶ Ello condiciona la necesidad de comenzar a **enfriar de forma pasiva** (retirando las fuentes externas de calor) tan pronto como sea posible tras el nacimiento, y mantener el enfriamiento durante el transporte del neonato hasta su llegada al centro terciario.
- ▶ Sin embargo, un 22% de los neonatos llegan al centro de destino con la temperatura superior a la establecida como objetivo (33,5°C) y un 16% presentarán sobreenfriamiento.
- ▶ **Es preciso disponer de protocolos de traslado estandarizados y tratar de contar con equipos de enfriamiento servocontrolado específicos para el transporte.**

# ¿Enfriamientos mas largos o profundos podrán mejorar los resultados?

Aunque la duración de 72 horas y la profundidad del enfriamiento (33°C a 34°C) se basó en estimaciones de estudios preclínicos

Se concluye que enfriamientos mas largos y profundos no se correlaciona con mejores desenlaces sino mas bien con mayor morbilidad sistémica

# Sedación

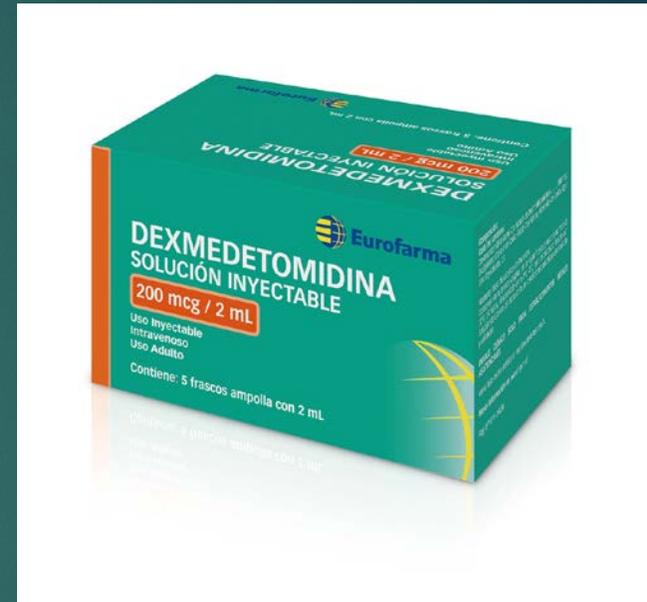
No está claro si la sedación para mitigar la respuesta al dolor o el estrés durante la HT mejora la eficacia terapéutica

Estudios preclínicos mostraron que el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la HT

Estudio reciente prospectivo que examinó el efecto de la administración de opioides ( morfina o fentanilo) sobre el neurodesarrollo en 282 neonatos con EHI tratados con HT, no apreció asociación entre la dosis acumulativa y el desenlace motor, cognitivo o en el lenguaje a los 18-24 meses de edad

En el presente desconocemos la idoneidad del fármaco y las dosis farmacológicas a utilizar en las diferentes fases: enfriamiento, mantenimiento, recalentamiento, y tampoco disponemos de escalas adecuadas o herramientas neurofisiológicas para valorar el malestar asociado al enfriamiento

En resumen, información disponible nos lleva a recomendar la sedación del neonato en HT con opioides por el imperativo ético de reducir el disconfort/estrés inherente al enfriamiento.





# Indicaciones controversiales

En la práctica clínica: > 22% de neonatos enfriados no cumple los rigurosos criterios de inclusión de los ECA

Así, la HT ha sido aplicada en neonatos con más de 6 horas de vida, en pretérminos tardíos (34- 36 semanas de EG), en neonatos con sangrado intraextracraneal asociado a traumatismo obstétrico y en el colapso postnatal,

Estos casos reciben la HT **como medicina compasiva** y debido a la dificultad de realizar ECAs con números adecuados y al tiempo necesario para establecer el desenlace neurológico (18 a 24 meses), va a ser difícil establecer el beneficio de la HT en estos casos.

# HT en EHI leve

- ▶ Un 16% de los neonatos con EHI leve presenta puntuaciones cognitivas menores de 85%, por lo que se ha planteado la posibilidad de incluirlos en los programas de HT
- ▶ Sin embargo, la HT no está exenta de dificultades, complicaciones, y estrés en el recién nacido, así como aumento de los costos y distorsión de la dinámica familiar
- ▶ Por ello la eficacia neuroprotectora de la HT en la EHI leve está siendo investigada y es de esperar respuesta en los próximos años
- ▶ **Con la evidencia actual, se sugiere seguimiento de los casos leves hasta los 7 años.**

# EHI moderada y severa >6 horas

- ▶ No es infrecuente recibir un neonato con EHI moderada y severa después de 6 horas
- ▶ Factores y circunstancias pueden conducir a este retraso; no reconocimiento de la gravedad de la EHI en las primeras horas, necesidad de transporte a un centro terciario, no disponibilidad de dispositivos de hipotermia o grave inestabilidad del paciente.
- ▶ Un estudio reciente ha mostrado que el inicio de la HT entre 6 y 12 h puede tener efectos terapéuticos en los neonatos con EHI moderada, pero no así en aquellos con HIE grave
- ▶ En espera de más evidencia, la HT puede ser considerada en el paciente con EHI moderada con menos de 12 horas de vida.

# Indicación de HT en prematuros < 35 Semanas

- ▶ La HT puede conllevar a efectos adversos más marcados : Hemorragia intracraneal, infecciones nosocomiales y peor oxigenación
- ▶ **En 2 estudios observacionales:** La indicación de HT está asociada a lesiones cerebrales más frecuentes y marcadas, particularmente en sustancia blanca y cerebelo.
- ▶ **Es necesario realizar ECAs antes de generalizar esta intervención terapéutica en nacidos de pre término menores a 35 Semanas.**
- ▶ Estos efectos nocivos no parecen presentarse en nacidos de pretérmino de 35 y 36 Semanas, por lo que podemos considerar HT en estos pacientes.

# Tarea de los profesionales

- ▶ Los profesionales tienen la tarea de aportar información pronóstica a los familiares de los pacientes → tradicionalmente el pronóstico estaba asociado a la gravedad clínica de la EHI
- ▶ Empieza a adquirir relevancia la magnitud y recuperación del voltaje en el aEEG o EEG convencional y también la gravedad y extensión de las lesiones cerebrales en estudios de neuroimagen (RNM)



# Atención centrada en la familia durante la Hipotermia Terapéutica

- ▶ Atención individualizada a la familia → pilar fundamental de la atención integral del RN con EHI
- ▶ Rol del profesional → Minimizar el estrés y promover el bienestar emocional de la familia durante la hospitalización del recién nacido tratado con HT ya que contribuye a favorecer el equilibrio mental de los padres y a un mejor afrontamiento de la enfermedad y las posibles secuelas

# Seguimiento

- ▶ Secuelas pueden ser permanentes y expresarse más adelante durante infancia o niñez
- ▶ Es necesario contar con neuroimagen previo al alta hospitalaria para que el equipo neuro rehabilitador pueda guiar adecuadamente las terapias
- ▶ Todos los niños con EHI y familias debe ser incluidos en programas de seguimiento multidisciplinario idealmente hasta los 7 años de edad

# Nuevos tratamientos

- ▶ Diversas terapias actúan en varios de los procesos fisiopatológicos involucrados en la génesis de EHI, que han sido estudiadas en animales y se disponen de pequeños estudios de factibilidad en neonatos humanos
- ▶ Algunas son producidas por el organismo participando en la respuesta de defensa del organismo en la agresión de una EHI:
  - ▶ EPO
  - ▶ Melatonina
  - ▶ Cannabidiol
  - ▶ Células madre

Excitotoxicidad

Apoptosis

Estrés oxidativo

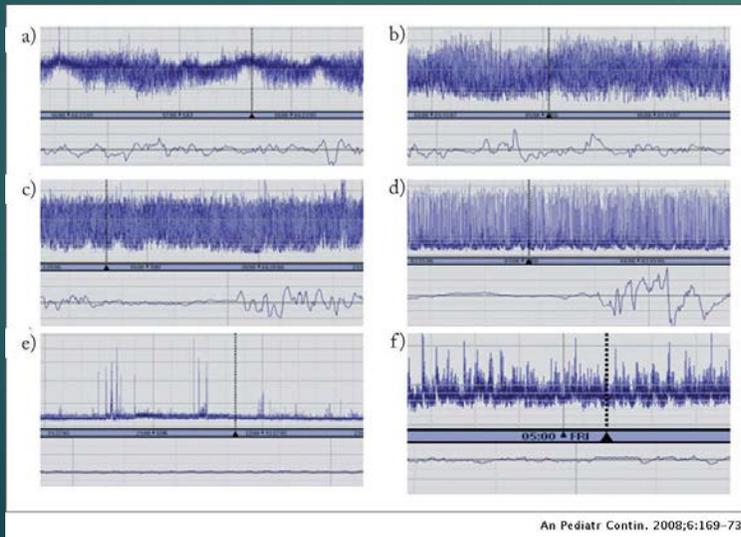
Inflamación

Sin embargo no se han incorporado estas terapias a la practica clínica por la ausencia de ECA con un tamaño adecuado y seguimiento a largo plazo

Otras terapias: Sulfato de magnesio, topiramato, alopurinol, monosialgangliosidos. No obstante, se precisan mas estudios para ser incorporados como estrategia terapéutica

# Perspectiva al futuro

- ▶ Es de esperar que alguna de las terapias mencionadas, particularmente alguna de las moléculas endógenas, muestre neuroprotección sinérgica o aditiva con la HT
- ▶ La incorporación del Electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) y oximería cerebral (rSCO<sub>2</sub>) puede ser muy útil para brindar la atención en el neonato con HT.



# Conclusión

- ▶ La HT es el tratamiento estándar de la EHI perinatal, pero aún con esta terapia casi un 50% de los recién nacidos con EHI moderada o grave presentan evolución adversa: muerte o discapacidad mayor.
- ▶ Es necesario la investigación de nuevas estrategias terapéuticas
- ▶ Es importante realizar avances en el manejo terapéutico: control de factores comórbidos en las primeras horas de vida( hemodinamia, homeostasis), neuromonitoreo de rutina, sedación en HT e inicio temprano de la misma ayudarán a mejorar los resultados actuales
- ▶ El modelo de atención centrado en la familia debe ser incorporado
- ▶ Una estricta política local de prevención de EHI es una medida fundamental para disminuir la carga de secuelas y mortalidad

# Bibliografía

- ▶ Fasce, J., Novoa, J., Toso, P., & García-Alix, A. (2021). Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. *Andes Pediatrica*, 92(6), 831-837.