



ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA (EHI) E HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

DRA. SILVIA JULIANA PALACIO OSORIO

RESIDENTE DE 2 AÑO PEDIATRÍA - USS

06 DE ENERO 2022

CONTENIDO

- 1. DEFINICION
- 2. FISIOPATOLOGIA
- 3. CLASIFICACIÓN DE EHI.
- 4. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA.
- 5. CONCLUSIONES
- 6. BIBLIOGRAFÍA

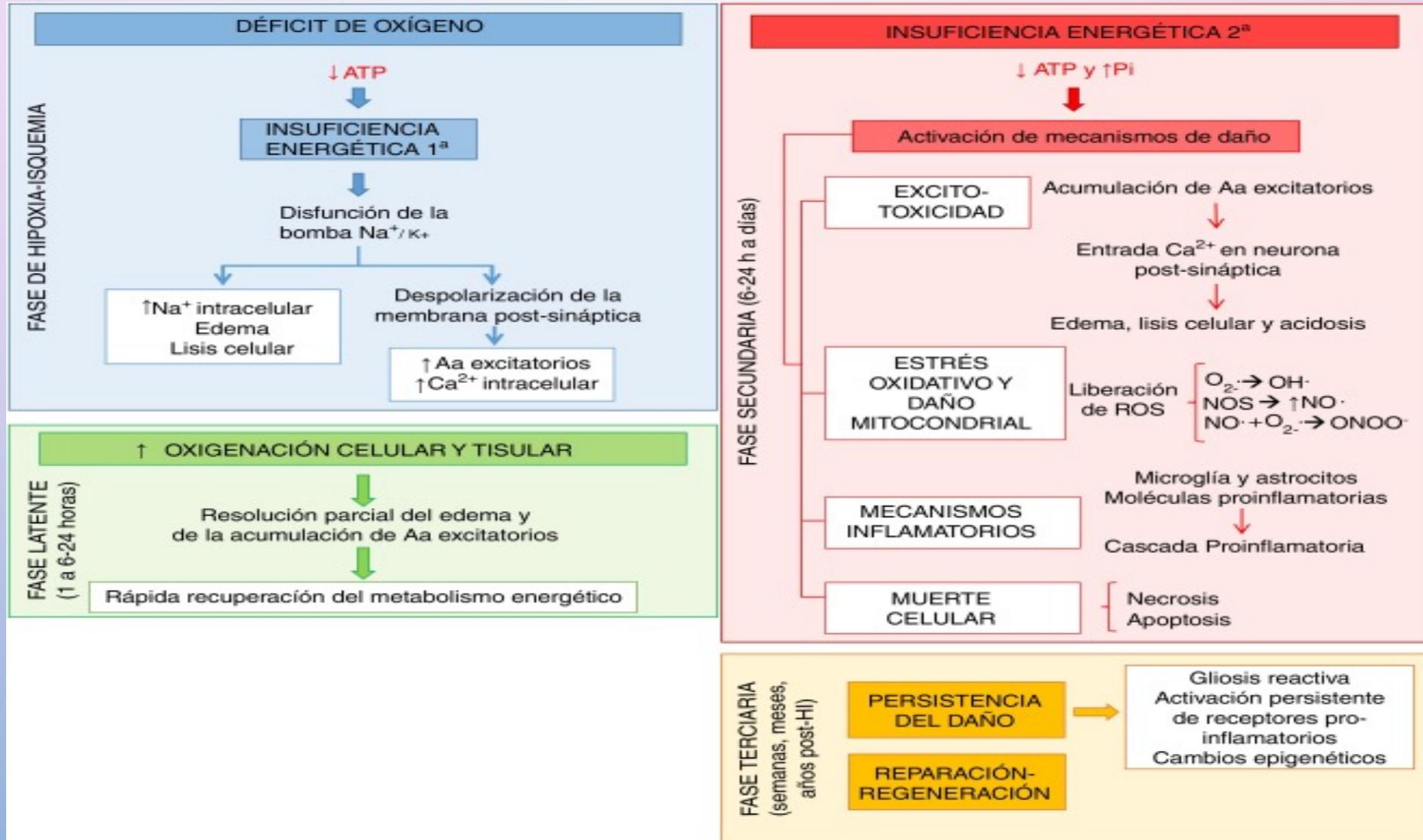
1. DEFINICIONES

- **ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA**: Síndrome clínico de disfunción neurológica aguda de gravedad variable posterior episodio de asfixia al nacimiento.
- Es una causa mayor de morbi-mortalidad neonatal en el recién nacido (RN), de discapacidad ulterior permanente, coste socioeconómico muy alto a las familias y al sistema de salud.
- En Chile:
 - La EHI moderada ó severa tiene una incidencia de 2 - 3 por 1.000 nacidos vivos.
 - Mortalidad 10 - 60%
 - Un 25% presentará secuela neurológica

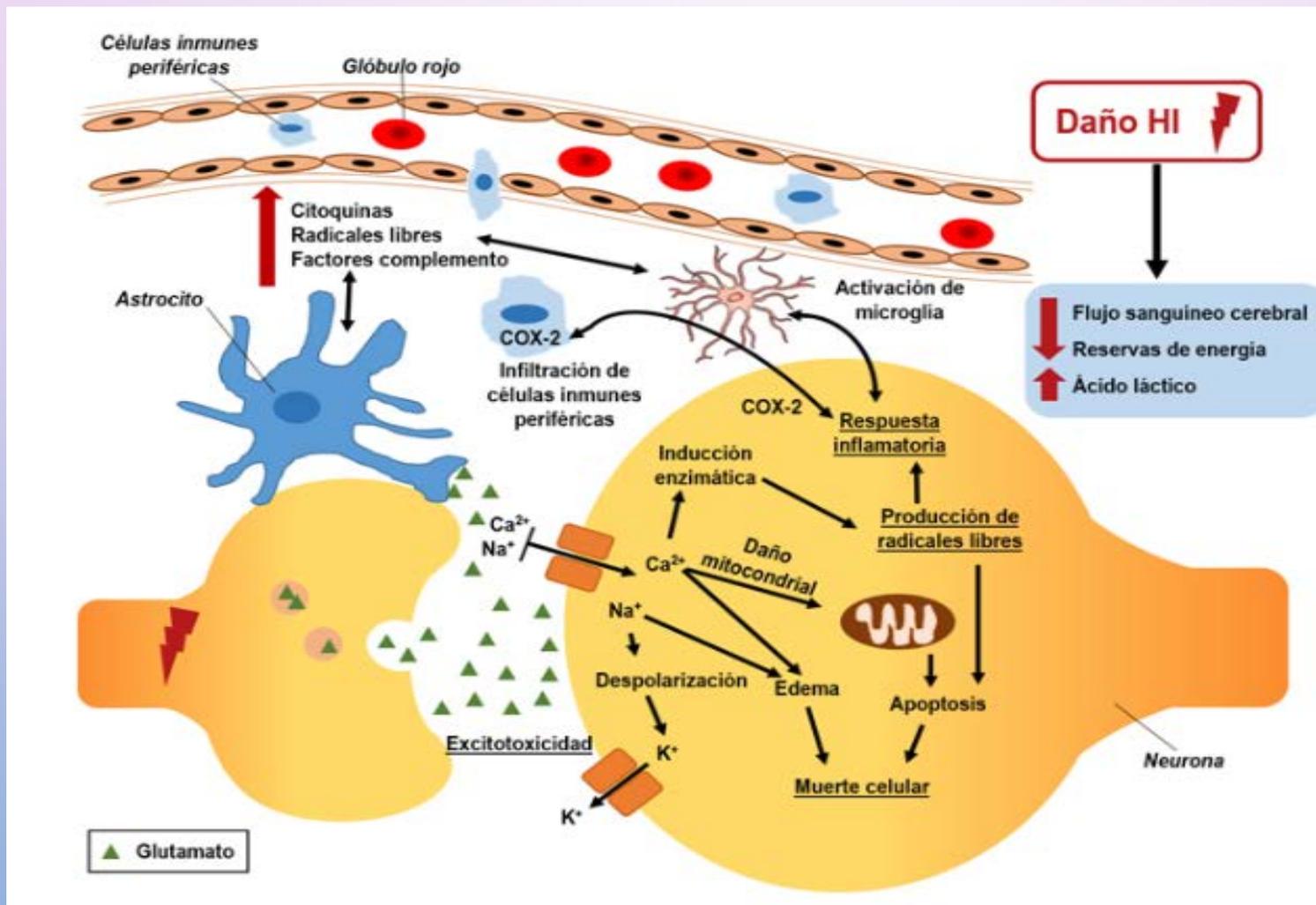
1. DEFINICIONES

- **HIPOTERMIA TERAPÉUTICA:** Es la reducción de la temperatura corporal en 3 - 4 °C, por medio de enfriamiento corporal total siendo la temperatura terapeutica (TT) 33 a 34 °C iniciado precozmente (antes de las 6 horas de vida) y continuado por 72 horas.
- Puede ser pasiva o con equipos servocontrolados.
- La HT es eficaz en reducir la mortalidad y discapacidad mayor a los 18 meses de vida en niños con encefalopatía hipóxico isquémica moderada - severa.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EHI



FISIOPATOLOGÍA DE LA EHI



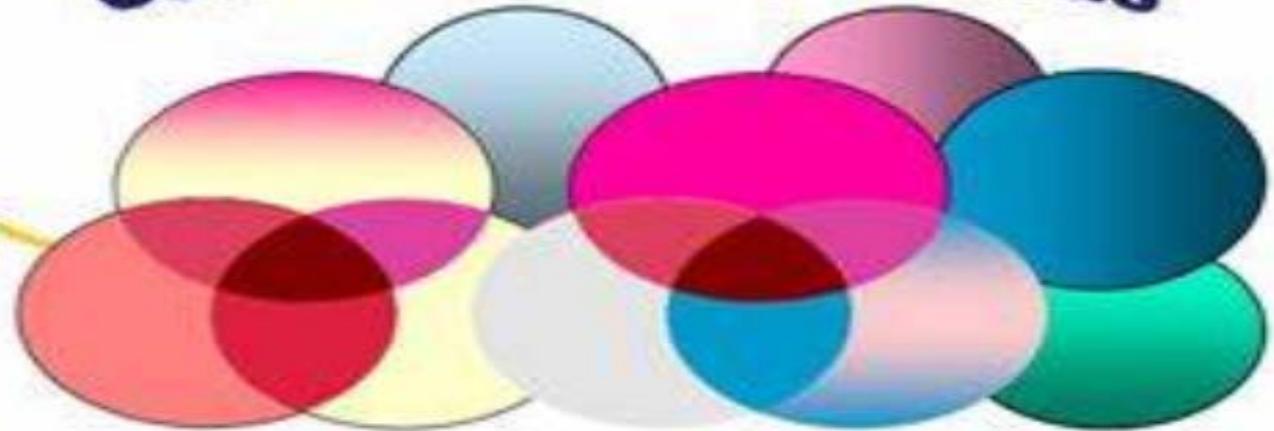
PCr/PI (Fosfocreatina/fosfato inorgánico)

Metabolismo oxidativo



Recuperación del metabolismo oxidativo

Cascadas bioquímicas



Muerte celular



0 1 2 46 8 10 12 72 h.

Horas tras la agresión

Fase primaria

Ventana terapéutica

Fase secundaria

Deterioro función mitocondrial y daño excitoxigante

Inicio hipotermia

Temperatura estable 33-34°C

CLASIFICACIÓN DE EHI.

Escala de Sarnat para Encefalopatía Hipóxica Isquémica

	Grado I	Grado II	Grado III
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letargia	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonia	Flacidez
Postura	Ligera Flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflujo moro	Hiperractivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflujo 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 - 48 hrs	2 a 14 días	Días a semanas

CLASIFICACION DE EHI.

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

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

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

CLASIFICACIÓN DE EHI.

RATING SCALE FOR NEONATAL ENCEPHALOPATHY (NE - RS)				
Alertness				
<i>Apply the stimuli with increasing intensity and leave enough time between stimuli to observe the infant's complete reaction</i>				
0	1	2	6	8
Wakes up without difficulty and keeps alert for more than 30 seconds	Wakes up with some difficulty to non-noxious stimuli. Alertness is slightly shortened	Difficulty in waking up to noxious stimuli. When awake stays alert for a few seconds (≤ 6 seconds)	Wakes up with great difficulty to noxious stimuli, quickly falls asleep	Not waking up to noxious stimuli
Posture (muscular tone)				
<i>Infant lying supine; look at the position of legs and arms</i>				
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				
<i>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)</i>				
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				
<i>Pay attention to the motor response following gradual stimuli</i>				
0	1	2	6	8
Vigorous, alternating limb movements	Normal motor response but few movements	Withdrawal movements involving more than only the stimulated limb	Withdrawal response involving only the stimulated extremity	Absent or stereotyped; can mimic decorticate or decerebrate posturing

CLASIFICACIÓN DE EHI.

Myotatic reflexes

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



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



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



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

0	1	2	6	8
Normal	Hyperactive	Hypoactive	Absent	—

Breathing Pattern

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

A

B

A

B

C

D

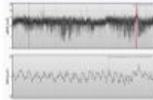
Clinical seizures

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

Amplitude-integrated electroencephalographic seizures

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

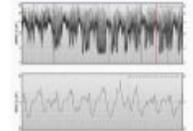
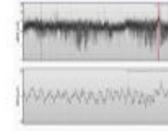
0	1	2	6	8
Absent	—	—	Single (≤ 1 /hr)	Repeated (> 1 /h) or status



Amplitude-integrated electroencephalogram background pattern*

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

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



Amplitude-integrated electroencephalogram background pattern*

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

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

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

*Continuous normal voltage: narrow band, continuous and variable activity with lower margin at $> 5\mu\text{V}$ and upper margin at $10\text{--}50\mu\text{V}$. 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.

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT)



EFECTO TERAPEUTICO DE HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT)

EXCITOTOXICIDAD

- Retraso despolarización de la membrana
- ↓ Tasa de liberación de Aa excitatorios
- ↓ Acumulación de Aa excitatorios

ESTRÉS OXIDATIVO Y BHE

- ↓ Producción de $\text{NO}\cdot$
- ↓ Producción de $\text{O}_2\cdot^-$
- ↓ Daño en BHE provocado por MMPs

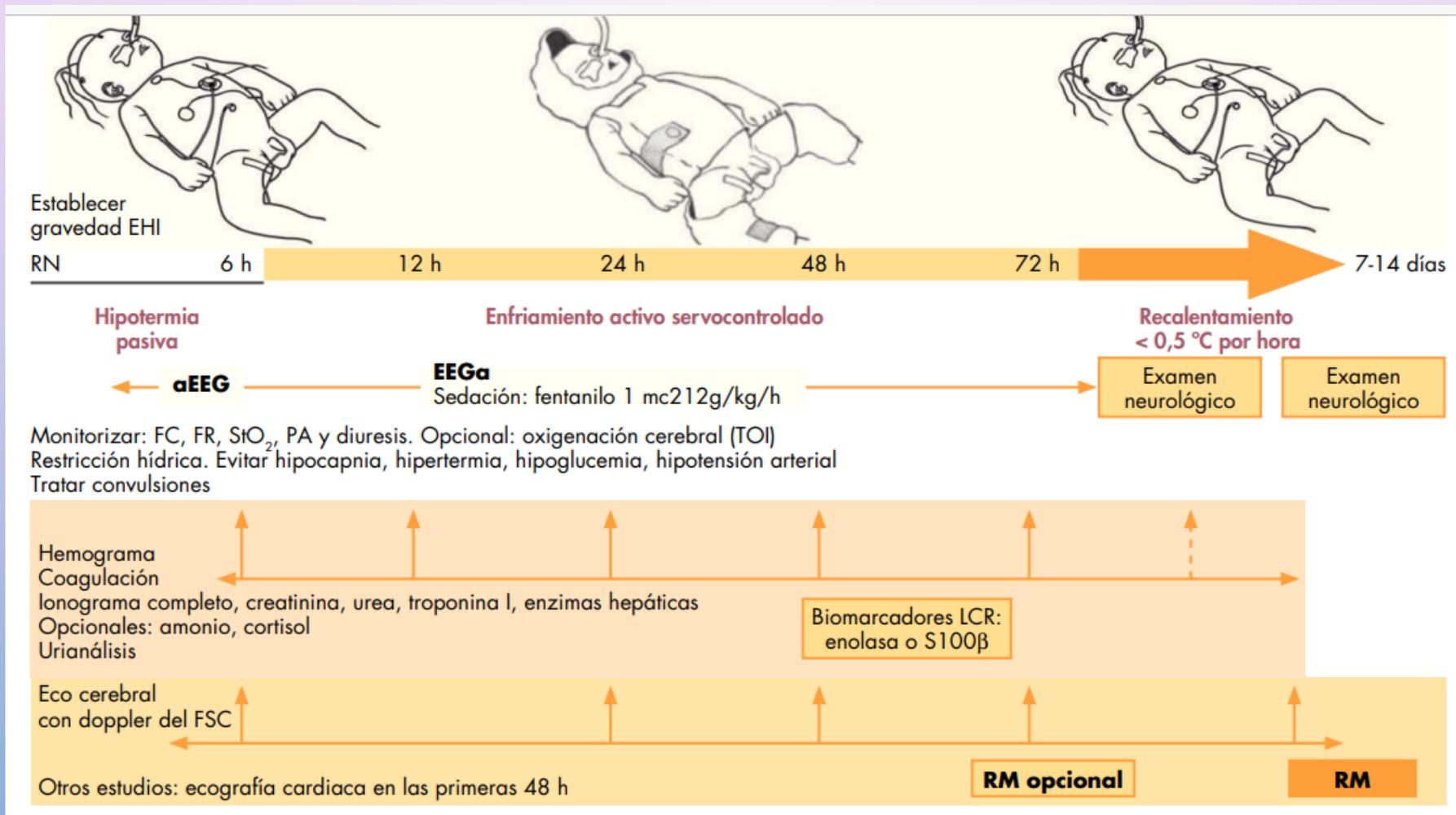
MECANISMOS INFLAMATORIOS

- ↓ Niveles de $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$
- ↓ Actividad microglial

MUERTE CELULAR

- Supresión de la caspasa-3
- ↓ Expresión receptor Fas y caspasa-8
- ↓ Liberación al citosol del citocromo-c
- ↓ Apoptosis inducida por H_2O_2

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT)



Criterios de Ingreso a Hipotermia

1. RN \geq 35 semanas de gestación, < 6 horas. **(criterio obligatorio)**
2. Indicadores que señalan posible existencia de asfixia periparto (criterio orientador, pero no requisito)
 - Monitorización fetal no tranquilizadora (registro doppler alterado)
 - Existencia de evento agudo hipóxico centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina materna, bradicardia fetal, hemorragia ó traumatismo neonatal, paro cardiorespiratorio) .
3. Datos objetivos de afectación fetal :
 - Criterio A (criterio fisiológico) **(criterio obligatorio)**
 - pH cordón (ó pH sangre arterial, venosa ó capilar en primera hora de vida) \leq 7,0 ó déficit de base \geq 16 mmol/lit.
 - Si pH cordón 7.01-7.15 ó déficit de base entre 10-15.9 mmol/lit ó si no se dispone de Gases en sangre considerar al menos uno de las siguientes condiciones :
 - Apgar 10 min \leq 5
 - Necesidad de reanimación con presión positiva endotraqueal ó por máscara \geq 10 minutos.

Criterio B (criterio neurológico) **(criterio obligatorio)**

- Convulsiones clínicas **ó** Signos de Encefalopatía hipóxico-isquémica significativa (moderada ó grave según clasificación de Sarnat) definida como al menos 3 de 6 de los siguientes criterios (ver tabla) :

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

Mohamed Ali Tagin ,¹ A J Gunn ²

- En unidades neonatales se presentan casos clínicos clasificados como hipoxia leve o que no cumplen de forma temprana criterios para EHI o inicio de HT. Las guías actuales no son inclusivas y no consideran los casos límite.
- **Limitantes actuales de inicio oportuno de HT:**
- **-El score de APGAR:** medida objetiva de los cambios fisiológicos de los recién nacidos; es subjetiva según el examinador. Tiene debilidades metodológicas y la confiabilidad interobservador es pobre.
- Algunos recién nacidos con puntajes de Apgar ≥ 6 desarrollaron encefalopatía de moderada a grave.

- **El pH de cordón:** está débilmente asociado con el riesgo de encefalopatía, puede ocurrir a valores de pH más altos que los usados en ensayos clínicos de hipotermia terapéutica.
- **Vesoulis et al** : El screening universal de gases en sangre del cordón umbilical con un umbral de pH ≤ 7.10 y el examen de encefalopatía obligatorio detectan un mejor inicio oportuno de la hipotermia terapéutica.
- **Yeh et al** : El riesgo absoluto de un resultado neurológico adverso aumentaba significativamente con el pH del cordón umbilical por debajo de 7.10.
- **Usar el lactato por encima de 8 mmol / L como marcador de hipoxia:** se relaciona con encefalopatía hipóxico-isquémica.

- **El electroencefalografía (EEG):** Es una medida mucho más objetiva de EHI, pero necesita un entrenamiento significativo.
- La hipoxia-isquemia es dinámica, la etapa de la encefalopatía y la gravedad de los cambios electroencefalográficos evolucionan con el tiempo.
- En un estudio de seguimiento a largo plazo de una cohorte no enfriada de RN con EHI leve VS EHI moderada, según examen neurológica o por EEG temprano.
- Los sobrevivientes de encefalopatía leve tenían una tasa más alta de discapacidad que los RN sanos y tenían resultados cognitivos similares a los de los niños con encefalopatía moderada.
- Hay dificultad del pronóstico temprano, la gravedad de la lesión puede no cuantificarse de manera confiable con solo la evaluación clínica o el electroencefalograma.

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

Mohamed Ali Tagin ,¹ A J Gunn ²

- **PROPUESTAS:**
- Ampliar e idealmente simplificar los criterios de inclusión de HT basados en nuestro juicio clínico para maximizar los beneficios potenciales.
- Observar durante al menos 6 horas y realizar examen neurológico frecuente, cuidadoso y completo a los recién nacido que haya estado expuesto a eventos hipóxicos perinatales (prolapso del cordón, desprendimiento de placenta o anomalías en la monitorización cardíaca fetal) y/o requiera reanimación activa en relación a los criterios de hipotermia terapéutica, particularmente si hay signos clínicos o electroencefalográficos de encefalopatía.
- La decisión de tratar debe basarse en el contexto clínico, y las guías para la hipotermia terapéutica deben usarse como una dinámica auxiliar en lugar de restrictiva para tratar.
- Realizar nuevas investigaciones sobre mejores formas de evaluar a los recién nacidos para el tratamiento, especialmente en los casos límite.
- En caso de duda de EHI, es apropiado iniciar la hipotermia terapéutica.

Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: importance of early management

Topun Austin ¹, Ela Chakkarapani ²

- El estudio de **Hipotermia corporal total (TOBY)** con criterios de inclusión: EHI leve a moderada, TT: 33.5 ° C, tiempo de inicio del enfriamiento (6 horas de vida) y duración del enfriamiento (72 horas).
- El mejor outcome en RN enfriados dentro de las 4 horas posparto, mejores resultados a nivel motor si se aplica la HT en las primeras 3 horas posparto.
- El inicio tardío de la HT reduce significativamente del efecto terapéutico de la misma, pero no hay evidencia al respecto.
- La HT es un estándar de atención en los países de ingresos altos para los lactantes con encefalopatía neonatal (NE) después de un episodio de asfixia perinatal.
- **En el 2010 estudio de hipotermia pasiva en el transporte de transferencia de RN en Inglaterra:**
 - Solo el 39% de los RN llegaron al centro de enfriamiento (CE) dentro del rango de TT (33 - 34 ° C),
 - El 27% de los RN no alcanzaron el rango TT.
 - El 34% de los RN llegaron con temperatura por debajo de 33 ° C..

Después del uso de un colchón de enfriamiento servocontrolado, hubo una reducción significativa en el tiempo de transporte y los pacientes llegaban al CE dentro del rango de TT.

- **En el 2020 en Reino Unido:** Preocupación por la identificación y el tratamiento tempranos de bebés con Encefalopatía neonatal:
 - RN con encefalopatía leve se enfriaban sin evidencia suficiente de beneficio o ausencia de daño.
 - Retraso en los lactantes elegibles para lograr TT.
 - Uso temprano inadecuado de anticonvulsivos sin un diagnóstico definitivo de convulsiones.
- **SHIPLEY ET AL.:** estudio retrospectivo analiza **5.059 RN en Reino Unido entre 2011 y 2016** con diagnóstico de EHI moderada-grave que se sometieron a HT. Resultados a corto plazo entre los nacidos en centros con enfriamiento (CE) VS los nacidos en centros sin enfriamiento (CSE).
- En el traslado a un centro de nivel 3: los RN de un CE de nivel 2 tenían una probabilidad mayor de llegar con una TT en comparación con los RN de un CSE de nivel 2 (**78,3% frente a 67,4%**).
- Posible **retraso en la identificación de los neonatos con EHI, la estabilización y el inicio de la HT:**
 - El **12,9%** de los bebés nacidos en **CSE** habían alcanzado la TT en 6 horas
 - El **9,9%** de los bebés nacidos en un nivel **CC** habían alcanzado la TT en 6 horas.
- No hubo diferencia en la mortalidad de los recién nacidos en CE versus CSE.
- Disminución de convulsiones en RN en CE.

- EN 2020 LA ASOCIACIÓN BRITÁNICA DE MEDICINA PERINATAL (BAPM) RECOMIENDA:

1. Utilizar un dispositivo de enfriamiento servocontrolado para mantener una temperatura central de 33,5 ° C.

2. Se debe utilizar un electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) para confirmar el diagnóstico clínico de encefalopatía y convulsiones.

3. Las convulsiones clínicas solo deben tratarse si existe una correlación eléctrica en el aEEG.

- **Ventajas de la implementación temprana de aEEG:**

- Adicional al examen neurológico estructurado garantiza que solo se enfríen los bebés con EHI de moderada a grave.
- Confirmar electrocardiográficamente la sospechas de convulsiones
- Reduce el uso de anticonvulsivantes innecesarios. (sesgar examen neurológico y/o trazado de aEEG).

Hypothermia for neonatal encephalopathy: how do we move forward?

Seetha Shankaran ,¹ Abbot Laptook,² Sudhin Thayyil³

- La ampliación de los criterios de inclusión de la HT basada solo en el contexto clínico tiene desventajas potenciales (enfriamiento para el diagnóstico incorrecto, sobretratamiento, iatrogenia).
- **Usar las medidas objetivas de depresión neonatal:** Alteraciones ácido-base, elevación del lactato, alteración de examen neurológico con encefalopatía, alteración en aEEG.
- Usar los criterios para hipoxia-isquemia cuando no había gases en sangre disponibles o cuando había menos acidemia:
 - Evento centinela perinatal agudo.
 - Score Apgar a los 10 min < 5.
 - Necesidad de reanimación continua al nacer.

- En cuanto a las propuestas de los **Drs Tagin y Gunn:**
 - Coincidimos en que un EEG anormal podría ser un criterio adicional para diagnosticar EHI, pero puede no estar disponible en la ventana terapéutica (< 6 horas).
- En ECAs de EHI el valor predictivo positivo del aEEG en el grupo sin enfriamiento fue 0.62
- El examen neurológico a las < 6 horas clasificó correctamente la muerte o la discapacidad en el 67% de los bebés no enfriados.
- ***Oportunidad de mejora:*** el examen neurológico e interpretación de aEEG debe ser realizado por examinadores capacitados y se pueden complementar entre si.

- **El ensayo de hipotermia tardía:** RN que no se pudo iniciar la hipotermia en 6 horas (p. Ej., Reconocimiento tardío o evolución de la encefalopatía después de 6 horas).
- Se estimó la probabilidad de que la hipotermia iniciada a las 6-24 horas posparto reduzca el riesgo de muerte o discapacidad moderada / grave a los 18 meses en RN con EHI (168 recién nacidos reclutados durante 6 años):
- Resultado primario: muerte o discapacidad
- Resultados: Reducción de resultado primario del 76%, con un riesgo relativo ajustado (aRR) de 0,86, (IC) del 95% (0,58 a 1,29).
- **Analisis:**
 - previo escéptico (el enfriamiento tardío puede aumentar el resultado primario en un 10%)
 - previo entusiasta (el enfriamiento tardío puede reducir el resultado primario en un 28% similar al enfriamiento iniciado a <6 horas de edad.)
- La **probabilidad de reducción en la muerte o discapacidad fue del 73%**, aRR: 0,89, IC del 95% (0,60 a 1,32) incluso si se utilizó un **previo escéptico pero aumentó al 90%**, aRR: 0,78, IC del 95% (0,52 a 1. 15) **si se utilizó un previo entusiasta.**

- **HT EN EHI LEVE?**
- la tasa de problemas del neuro desarrollo en bebés con **encefalopatía leve fue 22%** . (más comúnmente retraso leve en el desarrollo).
- El resultado adverso en un estudio prospectivo en lactantes con encefalopatía leve fue del 17% .
- **Se requiere un ECA con el poder estadístico adecuado que evalúe la seguridad y eficacia de la hipotermia para la encefalopatía leve.**

- **Es la HT segura para los RN con EHI moderada o grave en los países de ingresos bajos y medianos?**

- ECA de India, reclutó a 408 bebés, 202 a hipotermia y 206 al grupo de control.
- outcome primario de discapacidad moderada o grave en el **96,5% neonatos:** (50.3%) del grupo hipotermia y (47.2%) del grupo de control (razón de riesgo 1.06; IC del 95% 0.87 a 1.30 (p = 0.55)) .
- Mortalidad en (42.4%) en el grupo hipotermia y (31.3%) niños en el grupo control.

- **Es segura la HT de bebés prematuros con EHI?:**

- los estudios VON y TOBY, incluyen a los recién nacidos prematuros tratados con hipotermia sin información sobre el seguimiento de los recién nacidos tratados.

CONCLUSIONES

- **Es indispensable ampliar los criterios de ingreso a hipotermia terapéutica pacientes con sospecha de EHI leve a moderada que por evaluación clínica o antecedentes perinatales pueden beneficiarse de esta.**
- **La identificación temprana precisa de los bebés con EHI moderada-grave y la implementación oportuna de HT junto con cuidados intensivos ofrecen la mejor posibilidad de un resultado más favorable para los bebés con alto riesgo de neurodiscapacidad de por vida.**
- **En algunos casos podría ser de beneficio para el paciente ampliar el periodo de ventana terapéutica de 6 a 12 horas.**
- **La provisión universal de enfriamiento activo y aEEG antes del traslado ayudará a mejorar los resultados en pacientes que nacen en hospitales sin hipotermia terapéutica.**
- **Entrenar a los médicos de unidades de neonatología en el examen neurológico exhaustivo e interpretación de aEEG.**

BIBLIOGRAFIA

- Cánovas M, Alonso D. Combined therapy in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Anales de Pediatría (English Edition)*, Volume 91, Issue 1, July 2019, Pages 59-59.e6
- Tagin MA, Gunn AJ. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;106: F458 – F459. doi: 10.1136 / fetalneonatal-2021-321696
- Austin T, Chakkarapani E. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2022;107: F2 – F3. <http://dx.doi.org/10.1136/fetalneonatal-2020-320966>
- Shankaran S, Lupton A, Thayyil S. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2022;107: F4 – F5. doi: 10.1136 / fetalneonatal-2021-32256

