



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



Increased Use of Therapeutic Hypothermia in Infants with Milder Neonatal Encephalopathy due to Presumed Perinatal Asphyxia

Corline E.J. Parmentier^a Linda S. de Vries^{a, b} Mona C. Toet^{a, b}
Ingrid C. van Haastert^{a, b} Corine Koopman^{a, b} Lauren C. Weeke^{a, b}
Floris Groenendaal^{a, b}

Dra. Lorena Álvarez Roa
Residente Tercer Año Pediatría USS

Introducción

- Encefalopatía neonatal debido a asfixia perinatal es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal.
- Desde 2005, múltiples estudios han mostrado efecto neuroprotector y reducción en tasas de mortalidad en pacientes con NE moderada a severa que recibieron hipotermia terapéutica antes de las 6 hrs de vida.
- HT es actualmente el único tratamiento con efectividad probada en RN con NE moderada a severa.
- Se han reportado outcomes adversos en pacientes con encefalopatía neonatal (NE) leve como trastornos de conducta y del neurodesarrollo.
- Evidencia insuficiente para demostrar beneficio en uso de HT en pacientes con NE leve.

Objetivo

- Determinar si los RN tratados con HT durante los primeros años después de la implementación de HT tenían una NE más grave que los pacientes tratados en años posteriores.

- Estudio retrospectivo.
- Pacientes nacidos entre 2008 a 2017 con signos clínicos de NE secundaria a asfixia perinatal.
 - Febrero 2008 a octubre 2012
 - Nov 2012 a Julio 2017
- Tratados con HT en UCIN del Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, Países Bajos.



REINO DE LOS PAÍSES BAJOS:

- Formado por doce provincias y tres islas situadas en el Caribe (Aruba, Curazao y San Martín)
- P.B. miembro de la Unión Europea. Su capital es ⁷Ámsterdam, sin embargo, la organización y administración del Reino se ubica en La Haya.



Utrecht :

- 4ta ciudad más grande de Los Países Bajos, capital de la provincial de Utrecht.
- Población de 357.179 habitantes en 2019
- Universidad de Utrecht , la más grande de Los Países Bajos.



Signos clínicos de asfixia perinatal:

- Apgar ≤ 5 a los 5'.
- VM ≥ 10 min
- pH ≤ 7.0 ;
- BE ≤ -16 mmol/L
- Lactato > 10 mmol/L

Gases de
cordón o 1hr
de vida

Ingreso a hipotermia

- < 6 hrs de vida
- Score de Thompson > 7 (al ingreso)
- Trazado aEEG Discontinuo con Voltaje Normal o peor
(1 hr antes de ingresar a HT)
- Convulsiones

Excluidos:
síndromes o
malformaciones
congénitas

24 hrs post HT → severidad HT según clasificación de Sarnat.

Clasificación de Sarnat

	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

Thompson Score							
Sign	0	1	2	3			
Tone	normal	hyper	hypo	flaccid			
LOC	normal	hyperalert, stare	lethargic	comatouse			
Fits	none	< 3 per day	> 2 per day				
Posture	normal	fisting, cyclcing	strong distal flexion	decerebrate			
Moro	normal	partial	absent				
Grasp	normal	poor	absent				
Suck	normal	poor	absent ± bites				
Respir	normal	hyperventilation	brief apnea	IPPV (apnea)			
Fontanell	normal	full, not tense	tense				
Date							
Time							
Tone							
LOC							
Fits							
Posture							
Moro							
Grasp							
Suck							
Respir							
Fontanell							
TOTAL							

Clasificación de Hellström-Westas

Neoreviews 2006;7(2):c76- c87.

1. **Contínuo:**

margen superior $>10\mu\text{V}$ y
el inferior $>5\mu\text{V}$

2. **Discontínuo:** margen superior $\geq 10\mu\text{V}$ y el inferior $\leq 5\mu\text{V}$

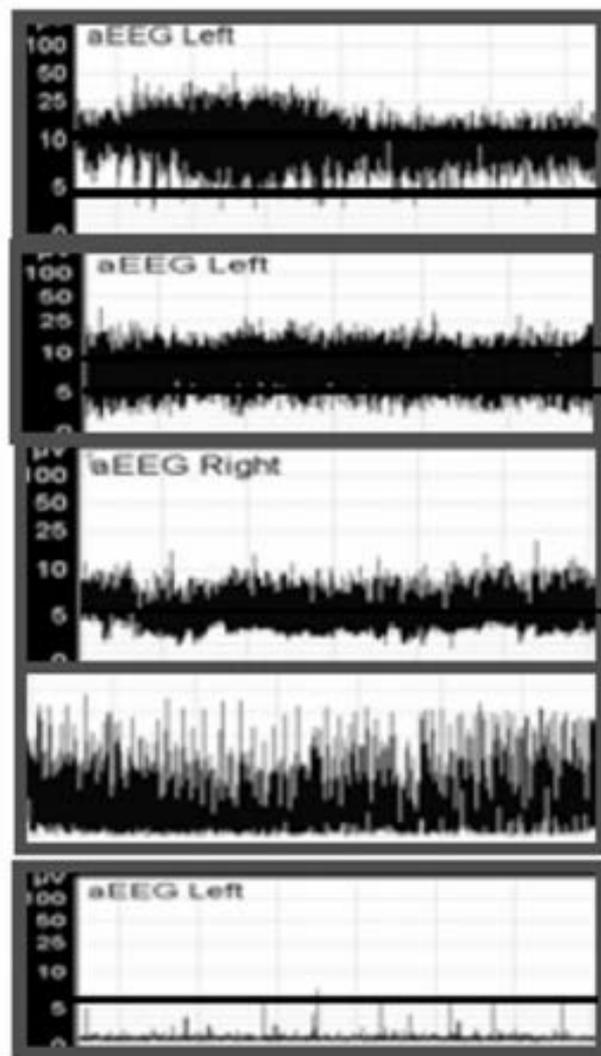
3. **Bajo voltaje:**

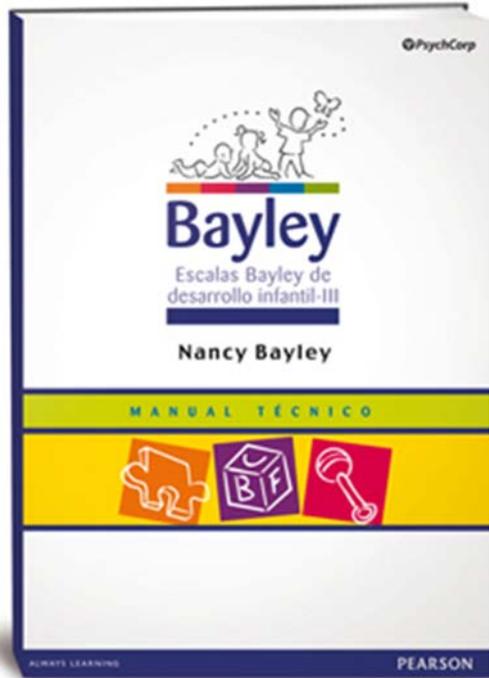
alrededor de $5\mu\text{V}$

4. **Salva- supresión:** margen inferior $0-1-2\mu\text{V}$

5. **Inactivo:**

margen superior $\leq 5\mu\text{V}$





Resultados Adversos:

- Muerte
- Discapacidad auditiva o visual
- Parálisis cerebral
- Puntaje en neurodesarrollo según escala de Bayley III menor a 85 ptos (motor o cognitivo) a los 2 años de edad
-
- Puntaje de neurodesarrollo menor a 88 ptos en escala de desarrollo mental de Griffiths a los 18 meses

Bayley III evalúa área cognitiva, motora y comunicación.

Puntaje < 70: retraso significativo

Puntaje 70-84: grupo de riesgo.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



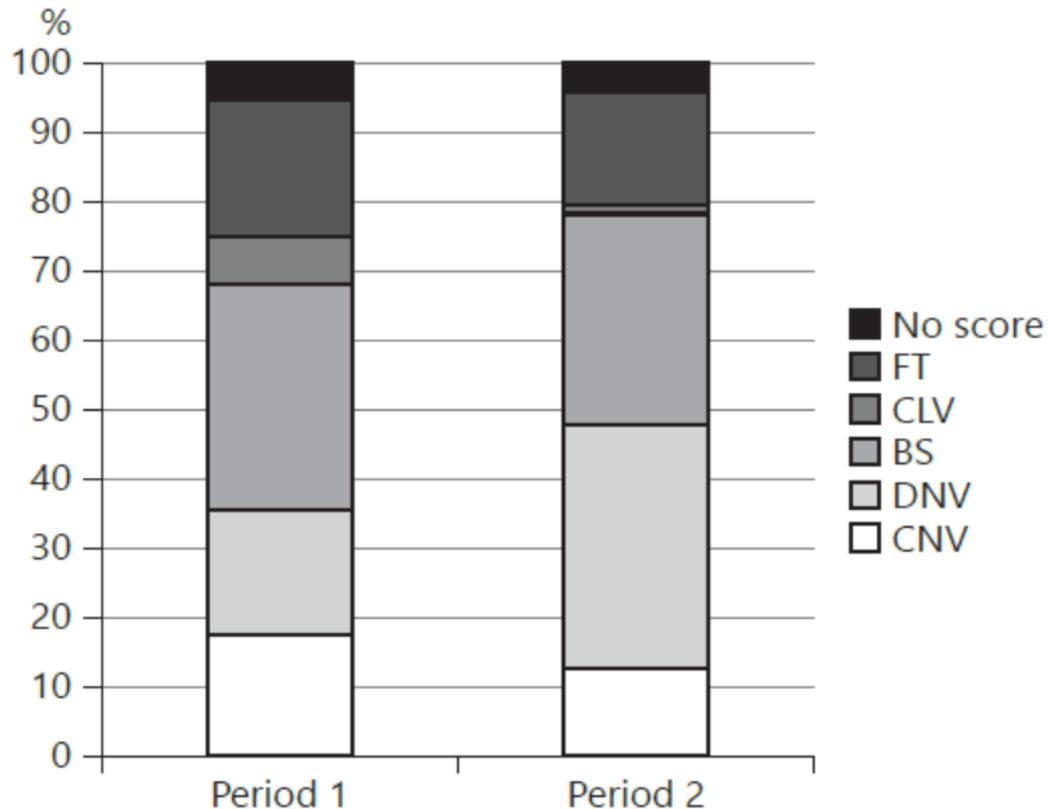
Resultados



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

211 pacientes fueron tratados con HT	Period 1 (n = 109)	Period 2 (n = 102)	p value
Gestational age, weeks ^a	40.0 (39.1–41.0)	39.9 (38.4–41.0)	0.304
Birth weight, g	3,450 (3,062–3,835)	3,500 (3,039–3,889)	0.428
pH ^b	6.87 (6.77–6.99)	6.90 (6.75–7.04)	0.616
Sex, n (%)			0.918
Male	58 (53.2)	55 (53.9)	
Female	51 (46.8)	47 (46.1)	
Apgar score at 5 min ^c	3 (2–5)	3 (1–5)	0.353
Death prior to discharge, n (%)	37 (33.9)	28 (27.5)	0.307
Sarnat score, n (%)			0.008
Mild	8 (7.3)	29 (28.4)	
Moderate	72 (66.1)	45 (44.1)	
Severe	29 (26.6)	23 (22.5)	
Not documented	0 (0)	5 (4.9)	
aEEG, n (%)			0.230
CNV	19 (17.4)	13 (12.7)	
DNV	20 (18.3)	36 (35.3)	
BS	35 (32.1)	31 (30.4)	
CLV	8 (7.3)	1 (1.0)	
FT	21 (19.3)	17 (16.7)	
No score	6 (5.5)	4 (3.9)	
Thompson score on admission, n (%)			0.001
≤7	14 (12.8)	30 (29.4)	
>7	91 (83.5)	59 (57.9)	
Not documented	4 (3.7)	13 (12.7)	
Bayley-III-NL cognitive composite score ^d	105 (100–115)	105 (96–120)	0.512
Bayley-III-NL motor composite score ^e	112 (104–121)	110.5 (101–118)	0.161
Adverse outcome ^c , n (%)	49 (45.0)	37 (32.0)	0.221

Resultados



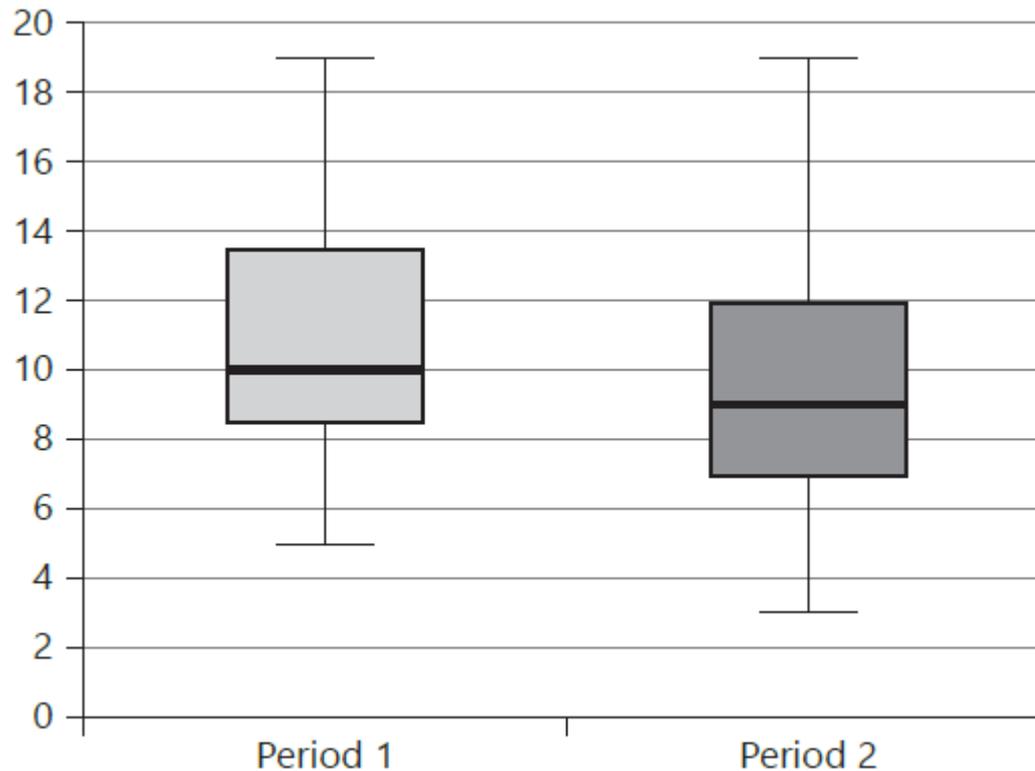
aEEG

- P2: 48% patrón voltaje normal discontinuo o continuo v/s 36 % en periodo 1. ($p= 0,008$)
- Se excluyeron 7 pacientes.

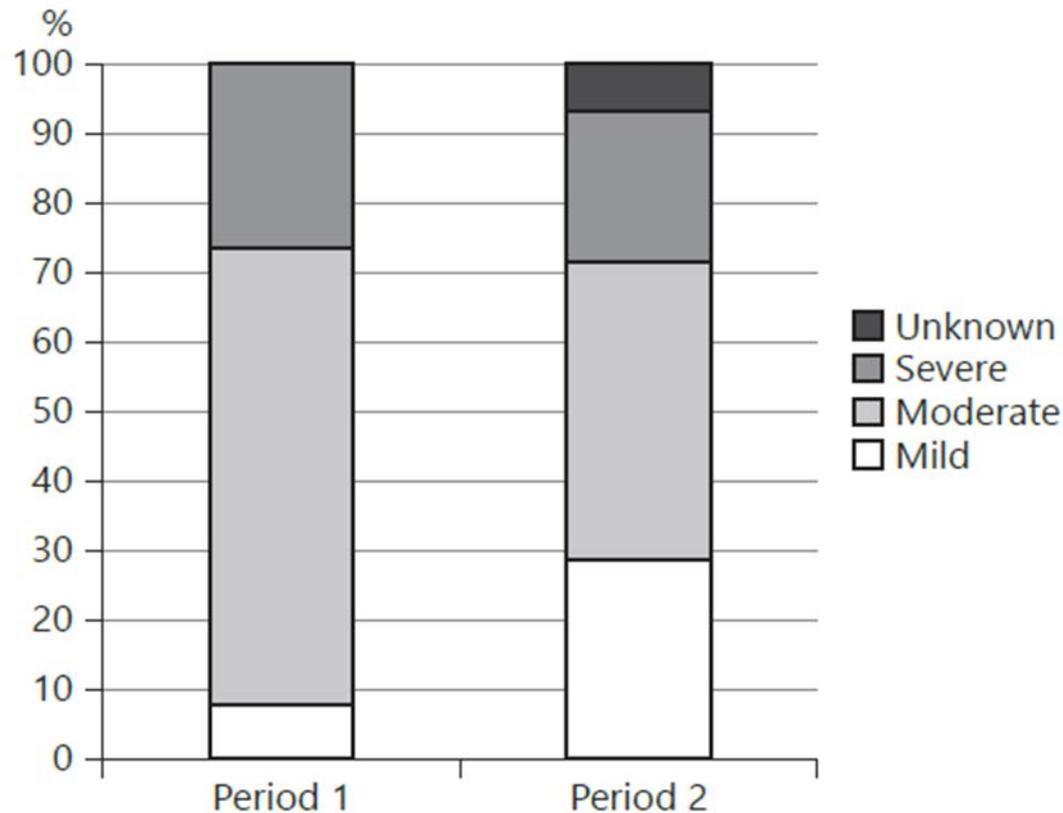
Resultados

Score de Thompson:

- 19 pacientes excluidos por falta de datos.
- P.1: 10 ptos promedio
- P.2: 9 ptos promedio



Resultados



Score de Sarnat:

- NN con NE leve P2 :
28.4%
- NN con NE leve P1 :
7,3%

($p < 0,001$)

Razones para iniciar HT a pesar de Score de Thompson ≤ 7

	Period 1 (n = 14)	Period 2 (n = 28)
Clinical seizures or abnormal neurological assessment	3 (21)	9 (32)
DNV or worse on aEEG	5 (36)	11 (39)
Severe abnormalities in the umbilical cord blood analysis*	1 (7)	1 (4)
High lactate level in blood analysis**	0 (0)	1 (4)
Not specified	5 (36)	6 (21)

- 42 pacientes con score menor a 8 al ingreso, de estos, 8 tuvieron resultados adversos:
 - 4 muertes
 - 1 parálisis cerebral
 - 2 Bayley III score < 85 a los 2 años de edad
 - 1 GMDS < 88 a los 18 meses de edad.

Resultados

- 206 neonatos.
- Sin diferencias significativas en resultados de muerte y score de Bayley III.
- Más resultados adversos durante periodo 1 ($p= 0,22$)
 - 5 PC → P1: 4/ P2: 1
 - 5 déficit visual o auditivo → P1: 3/ P2: 2
 - 2 GMDS a 18m < 88 en P2
- 36 pacientes con NE leve objetivada con Sarnat
 - 2 Bayley III < 85 a los 2 años de vida
 - 1 GMDS < 88 a los 18 meses de vida

Discusión

- Score de Thompson fue más alto y NE leve fue menos frecuente en pacientes tratados con HT durante el primer periodo.
- aEEG con trazado más alterado en primer que en segundo periodo (No Estadísticamente Significativo)
- Resultados adversos fueron menos comunes en el segundo periodo. (NES)
- Hipótesis de trabajo confirmada: los pacientes que recibieron HT durante el segundo periodo tenían más NE leve en comparación con pacientes del primer periodo. → ¿razones?

Discusión

- Mayor experiencia clínica en el uso de HT y resultados positivos reportados en la literatura pueden haber disminuido los límites para su indicación.
 - Se han reportado beneficios en el uso de HT en NE moderada a severa, sin efectos adversos significativos.
- Mayor evidencia que refuta → neonatos con NE leve tendrían bajo riesgo de resultados negativos:
 - 25% neonatos con NE leve tendría resultados anormales, desde muerte a retraso psicomotor a los 18 meses.
 - Puntajes mas bajos en desarrollo cognitivo a los 2 años en NE leve v/s control.
 - Mayor tasa de discapacidad en NE leve a los 5 años de edad y mayor trastorno de conducta en edad escolar.
- Estudios en otros países muestran tendencia similar: Canada, US California, UK.

Discusión

- No olvidar efectos indeseados de HT:
 - Aumento de tratamientos invasivos
 - Separación de los padres
 - Demora en el inicio de la alimentación enteral
 - Alteración del vínculo de apego
- Disminución injuria de la sustancia blanca en RM cerebral → sugiere rol neuroprotector de HT en NE leve
- Evaluaciones cognitivas, lenguaje y motor a los 2 años entre niños con NE leve tratados y no tratados con HT → sin diferencias

Evidencia
insuficiente

Conclusiones

- Estudio demuestra tendencia a tratar con HT a pacientes con NE leve
- No hubo diferencias significativas con respecto a aEEG y outcomes a los 2 años de edad entre ambos periodos.
- Se necesitan estudios bien diseñados para evaluar el rol neuroprotector de la HT en neonatos con NE leve.

Limitaciones

- Naturaleza retrospectiva del estudio
- Limitación de datos a un solo centro
- Score clínicos no documentados en varios pacientes
- aEEG no disponibles o no interpretables debido a convulsiones y/o artefacto.

Bibliografía

- Corline E.J. Parmentiera *et al.* (2020) Increased Use of Therapeutic Hypothermia in Infants with Milder Neonatal Encephalopathy due to Presumed Perinatal Asphyxia. *Neonatology* DOI: 10.1159/000508710