

**I. Introducción:**

La Encefalopatía Hipóxica Isquémica ( EHI) es la manifestación en el SNC del daño inducido por la hipoxia y la isquemia producidas por un evento asfíctico. Se caracteriza por la alteración de la función neurológica evidente desde el 1er día de vida, con nivel de conciencia anormal, disminución del tono y reflejos, con o sin convulsiones, frecuente compromiso ventilatorio y habilidades de alimentación.

Ocurre aproximadamente en 1 – 3 /1000 RNT.

Es una importante causa de daño permanente al SNC y puede resultar en: parálisis cerebral, retardo mental y muerte neonatal.

Los RN con EHI moderada tienen hasta un 20% de riesgo de morir, y de los que sobreviven alrededor de un 30% manifiesta alguna secuela neurológica. Entre el 60 y el 80% de los RN con EHI severa mueren y el 99% de los que sobreviven quedan discapacitados.

Estudios clínicos controlados randomizados en RN con EHI moderada y severa han demostrado que disminuir la Tº corporal a un promedio de 33,5 °C, iniciándose dentro de las primeras 6 hrs posteriores al evento hipóxico-isquémico cerebral, disminuye el riesgo relativo de muerte o discapacidad neurológica severa a los 18 meses en un 24% en un rango de 35 % a 11%, favoreciendo la neuroprotección del RN, observando un mayor beneficio en aquellos pacientes con encefalopatía moderada. En Chile desde el año 2012 se recomienda la realización de hipotermia como herramienta terapéutica para pacientes con encefalopatía moderada y severa.

Se ha determinado que los mecanismos más probables de neuroprotección son: disminución de la tasa metabólica, disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios y de la actividad enzimática intracelular, reducción del proceso inflamatorio, disminución de la síntesis de radicales libres y peroxidación lipídica, aumento de la síntesis de proteínas reparadoras, estabilización de la barrera hematoencefálica, reducción del edema vasogénico e inhibición de la apoptosis.

Por lo anterior se propone la realización de hipotermia terapéutica como estrategia de neuroprotección a todos los recién nacidos de término y cercano al término que cumplan con los siguientes criterios de inclusión de EHI moderada o severa:

## II. Criterios de ingreso a Hipotermia:

- 1.- RN de  $\geq 35$  o más semanas de gestación (**Obligatorio**)
- 2.- Edad  $<$  a 6 hrs de vida.
- 3.- Criterios de Asfixia 1 o más.
- 4.- Criterios de EHI moderada 1 o más.

## III. Criterios de Asfixia: 2 o más

1. Apgar  $\leq$  a 3 a los 5 minutos
2. Apgar  $\leq$  a 5 a los 10 minutos
3. Ausencia de respiración espontánea a los 10 min. de vida (necesidad de VPP).
4. PH de sangre de cordón umbilical  $<$  7.0 o déficit de base mayor a 16.
5. Si durante la primera hora de vida el pH de sangre arterial está entre 7.01 - 7.15, o déficit de base mayor a 12 mmol/l.
6. Si no se dispone de GSA, se requiere criterios adicionales (eventos perinatales agudos) como:
  - ✓ Desaceleraciones tardías o variables.
  - ✓ Prolapso, ruptura de cordón
  - ✓ Ruptura uterina
  - ✓ Hemorragia
  - ✓ Trauma materno
  - ✓ Paro cardio-respiratorio

## IV. Criterios de EHI moderada: 1 o más

1. Convulsiones.
2. Compromiso de conciencia
3. Hipotonía
4. Disminución de actividad espontánea
5. Falla respiratoria de causa central
6. Reflejos arcaicos anormales: moro, succión
7. Miosis marcada o pupilas no reactivas a la luz
8. En caso de dudas se puede considerar instalar EEG de amplitud integrada para evaluar registro y en caso de signos de depresión de voltaje o convulsiones eléctricas iniciar hipotermia.

## V. Criterios de exclusión:

1. RN con edad gestacional < a 35 semanas
2. Edad > a 6 hrs de vida
3. Anormalidades congénitas mayores
4. RN con patología quirúrgica
5. Restricción severa de crecimiento con peso < 1800 grs
6. Pacientes fuera del alcance terapéutico

## VI. Técnica de Hipotermia:

La hipotermia terapéutica se realiza por medio de la instalación de un equipo que permite el control de temperatura del paciente a través de un equipo Servocontrolado, este equipo detecta temperatura central a través de un termómetro esofágico que debe quedar ubicado en el 1/3 medio del esófago y regula la temperatura de un colchón de agua sobre el cual se acuesta el paciente cuidando que tenga el máximo de superficie corporal en contacto con el colchón, evitando uso de pañales o sábanas gruesas que alteren la transmisión de calor, posición del paciente debe ser horizontal para no alterar la circulación de agua en el colchón. El equipo permite monitorizar temperatura central del paciente como también ajustar temperatura deseada para cumplir las distintas fases de la terapia.

La hipotermia consta de tres fases para lograr sus objetivos:

- 1.- Fase de enfriamiento: Se debe lograr antes de 6 h de vida, idealmente antes de 3 h, demora entre 30 a 40 min para llegar a la temperatura objetivo de 33.5 °C , por medio de la utilización de equipo servocontrolado y monitorización con temperatura central, se debe evitar sobreenfriamiento.
- 2.- Fases de mantención: Se mantiene por 72 h desde inicio de hipotermia, manteniendo t° entre 33.5 y 34°C, lo más estable posible, monitorizando signos vitales y exámenes de laboratorio.
- 3.- Fase de recalentamiento: se debe realizar en 6 h no más rápido a razón de 0.5 °C por hora, vigiando estabilidad hemodinámica, metabólica, electrolítica y neurológica.

Procedimiento de atención recién nacido con EHI.

Manejo Médico:

- Reanimación de RN según protocolo de PRN.
- Indicar toma de GSA de cordón o de sangre arterial antes de 1 hr de nacimiento, de preferencia antes de 45 min.

- Indicar ingreso a UCI Neo. Trasladar en incubadora apagada y mantener en hipotermia pasiva con cuna radiante apagada monitorizando temperatura mientras se decide el ingreso a hipotermia.
- Indicar ventilación mecánica si el paciente:
  - No tiene esfuerzo ventilatorio adecuado
  - Presenta hiperventilación central manteniendo PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg
  - Presenta convulsiones
- Control de GSA y ajuste de parámetros para mantener PCO<sub>2</sub> 41 – 51 mm Hg (frecuencia puede ser tan baja como 8 por minuto).
- Plan de Tratamiento:
  - Iniciar sedación con Fentanyl 1 a 2 ug/kg/h o Morfina 20 mcg/kg/hr IV (En EHI severa se puede iniciar 10 mcg/kg/hr IV) en infusión continua.  
Disminuir en el **día dos** a 10 mcg/kg/hr IV (en caso que se haya iniciado a 20 mcg/kg/hr). El objetivo es evitar temblores y proporcionar sedoanalgesia superficial, evitando coma profundo para no alterar registro de EEG así como evaluación y seguimiento neurológico del paciente. Al **tercer día** discontinuar sedación al iniciar el recalentamiento o mantener en la menor dosis tolerada si requiere mantener sedación.
  - Indicar anticonvulsivante habitual en caso de convulsiones clínicas o eléctricas en EEGa.
- Cateterización de vasos umbilicales arteria y vena, para acceso venoso central y monitoreo de PA continua, si no es posible intentar accesos periféricos.
  - Apoyo vasoactivo precoz, dobutamina y/o dopamina para mantener PAM entre 45 y 50 mmHg y diuresis adecuada. Solicitar ecocardiografía.
- Control precoz con radiografía de tórax para verificar la posición de la sonda de control de T<sup>o</sup> esofágica.
- Informar a los padres, es de especial relevancia debido a los cambios fisiológicos que produce la hipotermia en el RN.
- Exámenes de seguimiento durante hipotermia:

| Exámenes               | Admisión | 3 hrs | 12 hrs | 24 hrs | 48 hrs | 72 hrs | Alta |
|------------------------|----------|-------|--------|--------|--------|--------|------|
| GSA-ELP                | X        | X     | X      | X      | X      | X      | X    |
| Glicemia               | X        | X     | X      | X      | X      | X      | X    |
| Pruebas de coagulación |          | X     |        | X      | X      | X      |      |
| Hematocrito            |          | X     |        | X      | X      | X      |      |
| Screening infección    |          | X     |        | X      | X      | X      |      |
| Nitrógeno ureico       |          | X     |        | X      | X      | X      |      |
| Creatinina             |          | X     |        | X      | X      | X      |      |
| Lactato                |          | X     |        | X      | X      | X      |      |
| Examen Neurológico     |          |       | X      |        |        | X      | X    |
| EEG                    | X        |       |        | X      |        |        | X    |
| aEEG                   | X        | X     | X      | X      | X      |        |      |
| Eco cerebral           | X        |       |        |        |        | X      | X    |
| RNM cerebral           |          |       |        |        |        |        | X    |

Inducción de hipotermia:

- Iniciar hipotermia lo antes posible, una vez instaladas las vías venosas/ arteriales, **siempre antes de las primeras 6 hrs de vida.**
- Al iniciar hipotermia apagar la cuna de procedimientos.
- Programar el equipo Blanketrol III en modo de control automático, una T<sup>o</sup> objetivo de 33,5 °C de manera que el colchón térmico enfríe al RN gradualmente en aprox. 60 min.
- Registrar en hoja de registro de hipotermia (ver Anexo # 3) hora de inicio de hipotermia y control de signos vitales (T<sup>o</sup> cutánea y esofágica, FC, FR, SO<sub>2</sub>, PAI) cada 15 min. desde inicio de la hipotermia hasta alcanzar la T<sup>o</sup> objetivo.

- Posteriormente realizar controles horarios durante las 72 hrs de duración de la hipotermia.

Inducción de recalentamiento:

- Se inicia a las 72 horas de hipotermia cumplidas.
- Se realiza paulatinamente durante un período de 6 horas.
- Utilizar modo de control automático, subir la temperatura 0.5 °C por hora.
- Registrar en hoja de registro de hipotermia, hora de inicio de recalentamiento y control de signos vitales (T° cutánea y esofágica, FC, FR, SO2, PAI) cada 30 min. desde inicio del recalentamiento hasta alcanzar la normotermia (36,5 °C cutánea).
- Cuando RN alcanza una T° cutánea de 36.5 °C, encender fuente de calor de cuna de procedimientos (servocontrolada) y apagar Blanketrol III.
- Retirar sonda de T° esofágica y colchón térmico.
- Posteriormente realizar controles habituales.

Cambios fisiológicos observados durante la Hipotermia:

Éstos son reversibles y vuelven a la normalidad cuando la normotermia es restituida.

- Bradicardia Sinusal: la frecuencia cardiaca disminuye 14 latidos por cada grado de disminución de T°. Si no se presenta puede reflejar dolor, anemia, hipovolemia o convulsiones. Si es excesiva puede reflejar sobre enfriamiento.
- Disminución del gasto cardiaco: los mecanismos cardiovasculares permanecen intactos y proveen suficiente perfusión tisular manteniendo niveles de lactato normales.
- Disminución de la frecuencia respiratoria: como resultado de la disminución del metabolismo basal. Se recomienda mantener CO2 entre 41 y 51 mmHg.
- Aumento del tiempo de coagulación sin mayor frecuencia de hemorragias.
- Contención y orientación a los padres, fomentar el vínculo.

Alteraciones patológicas

- Convulsiones, pueden presentarse precozmente previo al inicio de hipotermia, suelen controlarse con el tratamiento y al alcanzar temperatura objetivo, pueden reaparecer en el periodo de recalentamiento y durante los aumentos accidentales de T°.
- Hipotensión, por vasodilatación, se presenta especialmente en período de recalentamiento.
- Hipertensión pulmonar, no se ha visto con más frecuencia que en pacientes eutérmicos, pero puede presentarse por coexistencia de otras patologías como síndrome aspirativo meconial.

- Arritmias cardíacas, se describe prolongación de segmento QT.
- Hemoconcentración, la hipotermia aumenta el hematocrito y la viscosidad sanguínea y debe corregirse con los mismos criterios que los RN eutérmicos.

#### Indicaciones de interrupción de hipotermia

- Decisión de los padres.
- Hipertensión pulmonar refractaria que requiere tratamiento de mayor complejidad debe discutirse su interrupción con el centro receptor .

#### Medidas de seguridad

- Para proporcionar la máxima seguridad del paciente durante el uso de Blanketrol III, se requiere un profundo conocimiento y comprensión del sistema, su uso operativo y correcta aplicación. Cada persona responsable del uso o la dirección de la utilización del sistema.
- Verifique regularmente la posición de la sonda de T<sup>o</sup> esofágica.

### **Bibliografía**

- 1.- J. Novoa, M Milad, J. Fabres. Y cols Consenso sobre el manejo integral del neonato con Encefalopatía Hipóxico isquémica. Rev Chilena Ped. 2012; 83 (5) 492-501
- 2.- M. Lemus-Varela, A.Sola, S. Golombek y cols. REcomendaciones Terapéuticas del VII consenso clínico de SIBEN, para manejo de Encefalopatía Hipóxico – isquémica neonatal. Neoreviews, 2016; 17 (9): e554 - e567
- 3.- T. Inder, J . Volpe . Hypoxic ischemic Injury in the Term Infant: Clinical – Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. Volpe´s Neurology of the Newborn &th Ed 2018. 510 – 560.
- 4.- A. Hansen, J Soul. Asfixia Perinatal y encefaloptaía hipóxico isquémica. Cloherthy y Stark . Manual de Neonatología. 8° edición 2017. 762- 782.
- 5.-T. Wood , M . Thorensen. Physiological responses to Hypothermia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 20 (2015) 87e96
- 6.- P. Toso, A .Toso, H González . Asfixia Perinatal . Neonatología , 4° edición 2018. 93-107