

Original

Evaluación de la implementación de un protocolo de hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

R.P. ARIAS LLORENTE, L. MANTECÓN FERNÁNDEZ, G. SOLÍS SÁNCHEZ, B. FERNÁNDEZ COLOMER,
E. GARCÍA LÓPEZ

Servicio de Neonatología del Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, SESPA. Oviedo.

RESUMEN

Introducción. La seguridad de la hipotermia moderada activa (HMA) en la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) junto con los resultados esperanzadores sobre el pronóstico neurológico ha contribuido a la proliferación de centros donde se oferta esta técnica.

Objetivos. Evaluar la experiencia inicial en la implantación de un nuevo programa de HMA: condiciones en las que llegan los neonatos al hospital de referencia, dificultades para llevar a cabo este tratamiento y seguridad de esta intervención.

Población. Estudio observacional de una cohorte de pacientes formada por los 15 neonatos nacidos en nuestro hospital o remitidos desde otros centros sanitarios tras presentar una EHI moderada-severa entre el 1 de julio de 2012 y el 1 de enero de 2015.

Resultados. El 60% de los neonatos procedía de otros hospitales de la provincia. Todos requirieron una reanimación avanzada (duración: 10-50 minutos). Se registró el inicio de la hipotermia pasiva en el 73,3% de los casos. En el 40% se esperó, al menos, 6 horas para iniciar HMA. Al ingreso en UCIN: 33,3% presentaron temperatura dentro del rango considerado adecuado y 20% temperatura < 33°C, el 80% ventilación mecánica (40% con FiO₂ > 40%), 60% hipotensión arterial, 33,3% glucemia < 60 mg/dl. Todos los neonatos tuvieron clínica multisistémica y 53,3% convulsiones. El 35,7% presentaron algún tipo de alteración en su desarrollo neurológico y la mortalidad fue del 6,6%.

Conclusiones. El manejo de los neonatos asfícticos es mejorable optimizando la formación del personal que asiste y traslada a estos pacientes. Con el debido entrenamiento, la HMA ha demostrado ser una técnica segura.

Palabras clave: Encefalopatía hipóxico-isquémica; Hipotermia terapéutica; Neuroprotección; Transporte neonatal.

ABSTRACT

Introduction. Therapeutic hypothermia (TH) as the standard therapy in neonates with neurological injury because of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), provides safe and encouraging results. Because of this, many centers where this technique is offered have multiplied in recent years.

Objective. To evaluate the initial experience in the implementation of a new TH program: clinical conditions of newborns once they arrive at referring hospitals, difficulties to start this treatment and safety of this intervention.

Material and methods. Observational study of a cohort of patients formed by 15 neonates undergoing therapeutic hypothermia due to moderate or severe HIE in our hospital between July 1, 2012 and January 1, 2015.

Results. 60% of the patients came from other hospitals. All of them required advanced resuscitation (from 10 to 50 minutes). The time when passive hypothermia started were recorded in 73.3% of the patients and in 40% were expected at least six hours to start TH. At the admission to neona-

Correspondencia: Dra. Rosa P. Arias Llorente. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. de Roma s/n. 33011 Oviedo, Asturias

Correo electrónico: soyrosapatricia@hotmail.com

© 2016 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tal intensive care unit (NICU): only 33.3% of infants were within the target temperature range at arrival and in 20% a temperature lower than 33°C were registered, 80% were in mechanical ventilation (40% with $FiO_2 > 40\%$). In 60% of the sample arterial hypotension were recorded and 33,3% of the infants had blood glucose less than 60 mg/dl. The whole sample had multisystemic symptoms and 53,3% had seizures. Had any alteration in their neurological development 35.7% and 6.6% of the neonates died.

Conclusions. The management of neonatal asphyxia can be improved by optimizing the training of the staff who attends these neonates and the transport teams who transfer the newborn to the referral hospitals. With the proper training, TH has proven to be a safe technique.

Keywords: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Neonatal transport; Neuroprotection; Therapeutic hypothermia.

INTRODUCCIÓN

El término de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) de origen perinatal señala la existencia de un trastorno de disfunción neurológica aguda producido por una privación de oxígeno o pobre perfusión tisular durante el parto⁽¹⁾. La EHI continúa siendo considerada hoy en día una causa importante de morbimortalidad perinatal, así como de afectación cerebral y aparición de secuelas neurológicas de distinta gravedad, siendo responsable de aproximadamente el 20% de los casos de parálisis cerebral en la niñez. Además de suponer un incremento en la carga asistencial, el gasto sanitario y el consumo de recursos^(2,3).

Hasta no hace mucho tiempo no se podía ofrecer ningún tratamiento específico a estos neonatos salvo cuidados de soporte, atención a las complicaciones asociadas y control de las convulsiones⁽⁴⁾. En la actualidad, con la implantación de la hipotermia moderada activa en las unidades de cuidados intensivos neonatales estamos en disposición de ofrecer a estos pacientes una alternativa eficaz. Múltiples ensayos clínicos han mostrado que la reducción de la temperatura corporal en 3-4°C (hipotermia moderada) mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, iniciado precozmente (antes de las 6 h de vida) y mantenido durante 72 h, es una intervención eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los niños que sobreviven tras una agresión hipóxico-isquémica perinatal^(2,5-7).

Dado que en nuestro Servicio hace poco tiempo que se ha iniciado este tratamiento, queremos hacer un primer balance de este programa. El objetivo principal de este estudio es examinar la experiencia inicial en la implantación de un

programa de hipotermia moderada activa en nuestra comunidad. Como objetivos secundarios se pretenden evaluar: a) condiciones en las que llegan los neonatos al hospital de referencia; b) las dificultades para llevar a cabo este tratamiento; c) la seguridad de esta intervención.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional de una cohorte de pacientes formada por todos los neonatos sometidos a HMA tras presentar una encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa en nuestro hospital entre el 1 de julio de 2012 y el 1 de enero de 2015.

Nuestro hospital es un centro de tercer nivel, cabecera de un área sanitaria de 300.000 habitantes, pero centro de referencia neonatal para nuestra comunidad autónoma, con una población total de un millón de habitantes. Tenemos 2.700 nacimientos anuales internos, pero también asumimos neonatos con patología de otros 4.000 nacimientos/año procedentes de otros centros hospitalarios de la comunidad. Con la peculiaridad de que por la orografía de la comunidad existen ocho áreas sanitarias que cuentan con 8 hospitales de cabecera y varias clínicas donde se asisten partos.

En el año 2012 se realizó un protocolo específico con el objetivo principal de ofrecer a los niños que manifiesten una EHI moderada o grave nacidos en el Principado de Asturias la posibilidad de beneficiarse de un tratamiento de contrastada eficacia. Se incluyeron en el protocolo de hipotermia activa todos aquellos neonatos de, al menos 35 semanas de edad gestacional, nacidos en nuestro hospital o siendo remitidos desde otros centros sanitarios de la provincia, que cuenten con menos de 6 horas de vida y cumplan los criterios de inclusión que se desglosan en la tabla I. Estos están formados por algún antecedente perinatal (si se conoce) compatible con la existencia de una situación de hipoxia-isquemia periparto y datos que puedan demostrar un estado objetivo de afectación perinatal. La presencia de encefalopatía clínica significativa (moderada o grave) es un criterio imprescindible, pues la hipotermia solo ha demostrado un efecto beneficioso en estos grupos de neonatos con EHI. La presencia y la gravedad de la EHI fue establecida según una escala cualitativa (Sarnat)⁽⁸⁾ y otra semicuantitativa (García-Alix)⁽⁹⁾.

Se distribuyeron copias del protocolo a todos los hospitales comarcales donde se incluían criterios de inclusión, información sobre la EHI, medidas a tomar desde el parto y a la hora de organizar y realizar el traslado. Así como descripción del método de enfriamiento y posibles complicaciones

TABLA I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN QUE HAN DE CUMPLIR LOS NEONATOS CON EHI PARA ENTRAR EN HIPOTERMIA MODERADA ACTIVA*.

Criterios de inclusión*		
a) Datos perinatales compatibles con situación de hipoxia-isquemia periparto		
<ul style="list-style-type: none"> - Estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal (bradicardia mantenida, desaceleraciones tardías, líquido amniótico meconial...) - Un pH de cuero cabelludo <7,20, - Existencia de un evento hipóxico centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, transfusión feto-materna grave). - Distocia de parto (parto difícil por presentación anómala, desproporción pélvica...) 		
b) Estado objetivo de afectación perinatal		
<ul style="list-style-type: none"> - Un pH umbilical o pH en la primera hora de vida $\leq 7,0$ o un déficit de bases ≥ 16 - Apgar a los 5 minutos ≤ 5 - Necesidad de reanimación avanzada o aplicación de presión positiva intermitente durante más de 10 minutos. 		
c) Clínica de encefalopatía hipóxico-isquemia moderada o grave (imprescindible)		
Clasificación de la gravedad de la EHI según Sarnat**		
Intensidad EHI	EHI moderada	EHI grave
Nivel de conciencia	Letargia	Estupor o coma
Actividad espontánea	Disminuida	No actividad
Postura	Flexión distal intensa. Extensión completa	Descerebración
Tono	Hipotonía	Flaccidez
Succión	Débil	Ausente
Reflejos arcaicos	Débiles, incompletos	Ausente
Pupilas	Mióticas	Intermedias. Arreactivas
Frecuencia cardíaca	Bradicardia	Variable
Respiración	Periódica	Apnea
Convulsiones	Frecuentes	Raras (salvo descerebración)

*Basados en la guía de estándares para la aplicación de neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con EHI de la Sociedad Española de Neonatología (SEN)⁽²⁷⁾.

**Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol.* 1976; 33: 698-705.

asociadas a la hipotermia. Se realizó una reunión con los profesionales implicados para poder exponer las posibles dudas y/o dificultades que se podían prever.

El método elegido fue mediante enfriamiento corporal total llevado a cabo con el sistema "Thecoterm Neo" con servo-control. La temperatura (T^a) central (tomada mediante sonda rectal) diana fue de $33,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, alcanzada en las primeras 6 horas de vida, y mantenida de manera estable 72 h, con posterior recalentamiento lento, a razón de $\leq 0,5^\circ\text{C}$ a la hora.

Los criterios de exclusión acordados fueron: anomalías indicativas de mal pronóstico como malformaciones congénitas mayores o cromosopatías, edad superior a 6 horas de vida y neonato en estado crítico o moribundo.

Desde el ingreso y durante el periodo de hipotermia se monitorizó la actividad electrocortical de forma continua mediante el electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa) (CFM Olympic Brainz Monitor 6000) y se realizaron de manera seriada electroencefalogramas convencionales (EEG). El patrón de trazado de fondo del EEGa fue clasificado de acuerdo al esquema de gravedad creciente propuesto por Hellström-Westas⁽¹⁰⁾. Todos los registros fueron revisados, registrándose el peor trazado mantenido durante al menos una hora.

A todos los pacientes incluidos en el programa de hipotermia terapéutica se les hicieron pruebas de neuroimagen: ecografía cerebral transfontanelar (ECO), mayoritariamente, en las primeras 24 h de vida con controles periódicos posteriores, y resonancia magnética cerebral (RMN) a partir de la semana de vida.

Al alta todos los pacientes fueron remitidos al servicio correspondiente de Atención Temprana y seguidos en la consulta externa para poder evaluar posibles alteraciones en su desarrollo neurológico.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo en el que las variables numéricas se expresan en forma de media y rango. Las variables categóricas en forma de número y porcentaje. Los resultados se procesaron con el programa estadístico SPSS 18.0 para Windows.

RESULTADOS

Entre el 1 de julio de 2012 y el 1 de enero de 2015 se incluyeron en el protocolo de hipotermia moderada activa 15 neonatos, 9 de ellos nacidos en Hospitales comarcales de la provincia. En la tabla II se muestran las variables perinatales más destacadas. Todos los pacientes requirieron una reanimación avanzada y prolongada (desde 10 a 50 minutos).

TABLA II. VARIABLES PERINATALES Y NECESIDAD DE REANIMACIÓN.

	EG (semanas)	Peso (gramos)	Tipo parto	Datos hipoxia periparto	APGAR	pH / EB (a. umbilical)	Reanimación (tipo y tiempo)
Caso 1	40 + 4	3.800 g	Ventosa	Distocia	0/0/0	7,00/-19*	I+M+A+U+B (45 min)
Caso 2	39 + 5	4.200 g	Ventosa	Distocia	1/4/4	6,80/-17	I (15 min)
Caso 3	38 + 1	2.800 g	Cesárea	Desprendimiento placenta	3/3/3	6,88/-18	I+M+A (30 min)
Caso 4	36	2.450 g	Cesárea	Prolapso cordón	0/3/7	7,08/-18*	I+M+B (35 min)
Caso 5	41 + 1	3.590 g	Ventosa	Circular apretada Alteración RCTG	2/4/5	7,10/-19	I+M (10 min)
Caso 6	35 + 6	2.150 g	Cesárea	Bradicardia fetal mantenida	0/1/3	6,93/-25	I+M+A+U (30 min)
Caso 7	40	3.000 g	Ventosa	Desprendimiento placenta	1/1/1	6,70/-25	I+M+A+U+B (50 min)
Caso 8	35 + 2	2.610 g	Cesárea	Desprendimiento placenta	1/1/3	6,57/-26	I+M+A+U(10 min)
Caso 9	40 + 6	3.700 g	Cesárea	Bradicardia fetal mantenida	3/4/7	7,09/-17*	I+M+A (12 min)
Caso 10	39 + 5	2.640 g	Cesárea	Alteración RCTG Rotura uterina	2/4/6	7,14/-19*	I+M+A (10 min)
Caso 11	39	3.700 g	Cesárea	Bradicardia fetal Rotura uterina	0/1/3	6,80/-20	I+M+A+U (17 min)
Caso 12	41	3.715 g	Ventosa	Distocia	4/4/6	7,09/-17	I (10 min)
Caso 13	41 + 1	3.100 g	Eutócico	Alteración RCTG Meconio espeso	1/3/3	7,02/ -16	I+M (18 min)
Caso 14	40 6	3.000 g	Cesárea	Alteración RCTG Hemorragia materna	0/3/7	7,03/-14	I+M+A (10 min)
Caso 15	37 + 1	2.400 g	Ventosa	Alteración RCTG PCR posterior	3/5/7	7,20/-10	PPI (15 min) I+M+A (11 min)

EG: edad gestacional; EB: exceso de bases; RCTG: registro cardio-tocográfico fetal; I: intubación; M: masaje cardiaco; A: adrenalina; U: canalización de vena umbilical para administrar volumen; B: bicarbonato. *En los casos 1, 4, 9 y 10 se desconoce el pH umbilical y se ha registrado el pH al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Respecto a la temperatura (T^a), en el 33,3% de los pacientes se registró una temperatura al ingreso en UCIN en el rango considerado como adecuado (entre 33 y 35°C), figura 1. Únicamente un paciente presentó $T^a > 37^\circ\text{C}$ al ingreso, cuya madre había tenido fiebre intraparto. Mientras que en 3 neonatos se constató importante sobreenfriamiento al ingreso ($T^a < 33^\circ\text{C}$). En ninguno se necesitaron medidas activas para disminuir la temperatura corporal, únicamente se realizó hipotermia pasiva. No se monitorizó la T^a de forma mantenida o seriada ni en el hospital de origen ni durante el traslado. En la mayor parte de los casos se inició la hipotermia pasiva en el hospital de origen, registrándose el momento del inicio en el 73,3% de los casos. Tiempo medio de inicio de la hipotermia pasiva en nuestro hospital fue de 10,2 minutos y en los neonatos remitidos desde otros centros sanitarios de 61 minutos (20 minutos-2 horas). El

inicio de la hipotermia (pasiva y activa), la necesidad de ventilación mecánica y oxigenoterapia administrada, así como las constantes (saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca, tensión arterial y glucemia) al ingreso en UCIN se recogen en la tabla III.

Se consiguió iniciar el tratamiento con hipotermia dentro de las primeras 6 horas de vida en 14 casos (esperando en el 35,7% al límite de las 6 horas) y en otro caso, ya en hipotermia pasiva, a las 8 horas. El mantenimiento de la temperatura diana en $33,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ se llevó a cabo sin ningún problema con el dispositivo de servocontrol del Tecotherm. Tan solo hubo que aumentar la temperatura diana a 34-34,5 por $\text{FC} < 80$ lpm en 3 neonatos. La hipotermia se suspendió a las 48 horas en un paciente que presentaba una EHI grave con EEG plano de manera persistente acompañado de un shock hipovolémico refractario y un fallo multiorgánico,

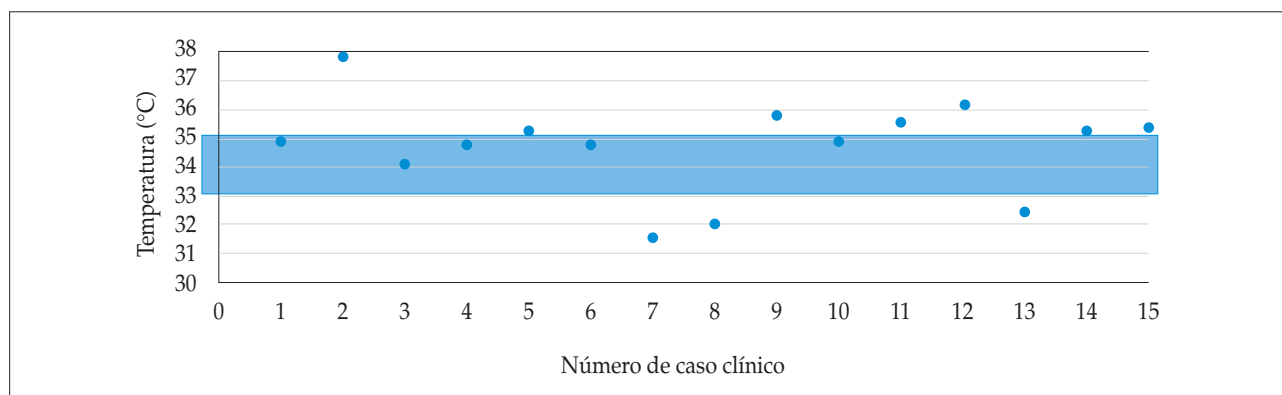


Figura 1. Temperatura de cada neonato al ingreso en UCIN.

para limitación del esfuerzo terapéutico. No se registraron problemas destacables durante la etapa de recalentamiento.

Todos los neonatos sometidos a hipotermia tuvieron clínica multisistémica. Se mantuvieron con ventilación mecánica invasiva más de 24 horas 7 neonatos (46,6%). Tres pacientes manifestaron una hipertensión pulmonar (uno de los cuales requirió óxido nítrico) y otro desarrolló una hemorragia pulmonar. Presentaron hipotensión arterial subsidiaria de inotrópicos 8 pacientes (53,3%), uno de los cuales manifestó un *shock* hipovolémico refractario que terminaría en éxitus. Tuvieron alteraciones de la glucemia el 53,3%, hiponatremia 40%; hipomagnesemia 26,7%, insuficiencia renal (creatinina mantenida > 1,2 mg/dl) 40%, disfunción hepática 46,7%, hemorragia digestiva 13,3%; coagulopatía 86,7% y trombopenia 40%.

En todos los casos se instauró tratamiento analgésico con fentanilo en perfusión continua a la mínima dosis eficaz para evitar la incomodidad generada por la hipotermia. Se fue disminuyendo su dosis al comenzar el recalentamiento hasta su suspensión.

La intensidad de la EHI, el peor patrón registrado del EEG-a, la presencia de convulsiones y los resultados de las pruebas de imagen en función de las secuelas neurológicas presentadas (entendidas estas como alguna alteración persistente en el desarrollo neurológico) se muestran en la tabla IV.

El tiempo medio de seguimiento en la consulta externa es de 18,6 meses (rango de edad 8-35 meses). Uno de los neonatos fue éxitus y otros 5 presentan alteraciones en su desarrollo neurológico: un niño ha desarrollado una PCI tipo tetraparesia espástica con un importante retraso psicomotor, hipoacusia bilateral severa y epilepsia; dos manifiestan actualmente un moderado retraso psicomotor con discretas alteraciones del tono, otro hipertonia localizada en extremidades inferiores que evoluciona con franca mejoría

y otro hipoacusia bilateral leve-moderada que le retrasa la adquisición del lenguaje.

DISCUSIÓN

La implantación de un programa de hipotermia activa en la EHI perinatal en una comunidad autónoma pequeña pero con una gran dispersión y variedad de centros sanitarios donde se asisten partos, pero únicamente un hospital de referencia de tercer nivel tiene unas particularidades importantes que pretendemos analizar en este trabajo. La primera es que la mayor parte de los previsible pacientes que entrarán a formar parte de este protocolo no nacerán en nuestro hospital sino en otros centros sanitarios donde puede haber profesionales no acostumbrados a manejar neonatos con esta patología.

Para poder evaluar correctamente la implantación de un programa de hipotermia activa uno de los principales problemas detectados es la falta de identificación adecuada de un neonato con EHI en el hospital de origen⁽¹¹⁾. De tal manera que ha sido señalado como el primer punto a revisar a la hora de optimizar la hipotermia terapéutica en la EHI por la VON (*Vermont Oxford Network Collaborative*)⁽¹²⁾. En nuestro caso todos los pacientes tenían datos perinatales compatibles con una situación de hipoxia-isquemia periparto y datos evidentes de afectación perinatal con una necesidad de reanimación avanzada y prolongada. Esto sin duda ayudó a la decisión del traslado aun sin definir estrictamente la presencia y gravedad de la EHI. Todos los pacientes enviados entraron en hipotermia activa sin dudas. Esto nos hace plantearnos si pudiera haber existido algún neonato con EHI moderada no enviado que pudiera haber ofrecido inicialmente más dudas y no se remitió por falta de diagnóstico.

TABLA III. TIEMPO DE INICIO DE HIPOTERMIA (PASIVA Y ACTIVA) Y CONSTANTES AL INGRESO EN UCIN.

	Inicio HP (minutos de vida)	Inicio HA (horas de vida)	VMI/ SatO ₂ /FiO ₂	TAM (mmHg)	Frecuencia cardiaca (lpm)	Glucemia (mg/dl)
Caso 1	120	6	Sí 98% / 21%	27	111	177
Caso 2	7	6*	Sí 98% / 21%	50	113	108
Caso 3	60	5	Sí 100% / 100%	21	95	220
Caso 4	60	6	No 100% / 21%	32	112	17
Caso 5	10	2,5	Sí 93% / 25%	43	105	182
Caso 6	7	2	Sí 98% / 80%	35	120	20
Caso 7	–	4	Sí 99% / 21%	37	100	229
Caso 8	20	3	Sí 100% / 45%	31	120	84
Caso 9	–	6	Sí 92% / 100%	38	140	101
Caso 10	–	3	Sí 95% / 21%	57	145	75
Caso 11	12	1	Sí 98% / 21%	46	145	63
Caso 12	10	6	Sí 95% / 21%	42	122	97
Caso 13	60	8	Sí 90% / 75%	36	123	38
Caso 14	–	5	No 96% / 60%	43	120	26
Caso 15	–	5	No 99% / 21%	28	130	16

HP: hipotermia pasiva; HA: hipotermia activa; VMI: ventilación mecánica invasiva; TAM: tensión arterial media. *En el caso 2 teníamos ocupado el equipo de hipotermia con otro neonato y tuvimos que esperar por otro equipo de enfriamiento. Los casos 2, 5, 6, 11, 12 y 15 son nacidos en nuestro hospital.

A pesar de ser casos que cumplen los criterios propuestos se espera varias horas para ser enviados: hacer varias exploraciones para estar seguros de la EHI, realizar pruebas complementarias y esperar el equipo de transporte parecen ser los motivos más probables para justificar esta demora. Aunque mayoritariamente y de forma errónea (la eficacia es mayor cuanto más precozmente se instaure) se espera al margen de las 6 horas para comenzar la hipotermia activa casi todos los pacientes ya se encontraban en hipotermia pasiva previamente. Parece que los profesionales que atende-

mos neonatos asfícticos estamos bastante concienciados con evitar la hipertermia en estos niños, como se ha constatado también en otros estudios donde se estima la instauración de la hipotermia pasiva previa en el 70-90%⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo en ningún caso consta monitorización de la temperatura ni en el hospital de origen ni durante el transporte. Esta escasa monitorización de la temperatura, reseñada en otros trabajos⁽¹⁶⁾, unida a la tendencia natural de estos pacientes al enfriamiento espontáneo, hace que el riesgo de sobreenfriamiento no sea despreciable, aconteciendo en el 17-44% de los

TABLA IV. APARICIÓN DE SECUELAS EN FUNCIÓN DE LA CLÍNICA NEUROLÓGICA Y EL RESULTADO DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

	Desarrollo neurológico normal	Desarrollo neurológico alterado
EHI		
– Moderada	9	3
– Grave	0	2
EEG-a		
– DVN	8	1
– BS	1	1
– BV	0	3
– P	0	0
Convulsiones		
– No	7	0
– Sí	2	5
Ecografía craneal		
– Normal	7	2
– Patológica	2	3
RMN		
– Normal o lesiones no isquémicas*	8	0
– Ganglios basales/tálamo	0	1
– Corteza y sustancia blanca en áreas limítrofes	2	0
– Patrón de lesión global	0	3
– No realizada	0	1

Patrones de EEG integrado por amplitud según esquema de gravedad creciente propuesto por Hellström-Westas⁽¹⁰⁾. DVN: discontinuo; BS: brote-supresión; BV: bajo voltaje; P: hipoactivo o plano. *En 3 de estos pacientes se visualizaron hemorragias subdurales.

El paciente que fue éxitus presentó una EHI severa, un patrón de EE-a hipoactivo o plano, convulsiones, una ecografía patológica y no tenía RMN.

casos^(11,17-20). Este hecho puede ocasionar efectos secundarios, a veces letales, como se señala en el trabajo de Akula en el que el 13% llegan con < 33°C y dos pacientes fallecen⁽²⁰⁾.

Para solucionar este problema, además de monitorizar la temperatura (una medida barata y sencilla), se están poniendo en funcionamiento equipos de hipotermia que se pueden usar en el transporte^(15,16,21-23). De esta forma se ha conseguido aumentar el porcentaje de casos que llegan con la temperatura diana del 39%-44%^(16,20) hasta el 67%-100%^(16,24) y disminuir los pacientes sobreenfriados hasta el 11%⁽²⁴⁾.

Hay otros conceptos importantes en el manejo de estos niños que parecen tenerse menos presentes. El primero es el control de la hiperoxia que puede empeorar el daño oxidativo cerebral en estos pacientes^(23,25-27). En nuestro caso, el 80% llegaron intubados y conectados a VMI. Casi la mitad

de ellos presenta oxigenoterapia suplementaria al ingreso (mayoritariamente por encima del 60%) a pesar de que todos llegaron con saturaciones > 90% e incluso alguno del 100%.

Otro aspecto fundamental en el manejo de estos pacientes es intentar mantener un flujo cerebral adecuado en todo momento asegurando una tensión arterial (TA) adecuada sin oscilaciones importantes^(23,27). En nuestro caso, se registró en el hospital de origen o durante el traslado únicamente en dos pacientes, presentando hipotensión arterial (TAM < 40) al ingreso el 60%. La determinación de la TA tampoco resultó ser una práctica muy extendida al evaluar el transporte de neonatos en general, como señala Goldsmit en su trabajo donde únicamente se registró la TA durante el traslado en 4 de 160 pacientes⁽²⁸⁾.

El estudio citado anteriormente encuentra que el 57% de los neonatos sufrieron un deterioro clínico con el transporte que podría haber empeorado su pronóstico. Analizando las causas de inestabilidad destaca la hipotermia en el 46% de los casos y las alteraciones de la glucemia en el 20%⁽²⁸⁾. La hipoglucemia precoz, más frecuente en los niños asfícticos, ha demostrado tener un efecto negativo sobre el desarrollo neurológico posterior acentuando el posible daño cerebral⁽²⁹⁾. Por lo que es importante mantener unas cifras de glucemia en el rango normal-alto (60-120 mg/dl) en estos casos^(23,27).

Para intentar mejorar la atención a este tipo de pacientes hemos elaborado una tabla-resumen que incluye las consideraciones más importantes a tener en cuenta desde el nacimiento hasta el inicio de la hipotermia activa en el hospital de referencia correspondiente (Fig. 2).

En cuanto al procedimiento de la hipotermia activa hemos comprobado cómo, a pesar de la poca experiencia acumulada, es un método seguro que no nos ha ocasionado grandes complicaciones de manejo, a pesar de ser niños que asocian una importante clínica multisistémica. La seguridad de esta técnica, junto con los resultados alentadores sobre el pronóstico neurológico, ha contribuido a la proliferación de centros donde se oferta hipotermia moderada activa, muchos de los cuales reciben muy pocos pacientes al año⁽³³⁾.

Este hecho sin duda incrementa la accesibilidad de un mayor número de neonatos a una terapéutica que ha demostrado ser efectiva. Pero la optimización de la eficacia de la hipotermia como neuroprotectora está influida por la rapidez de su instauración y el control de las complicaciones derivadas de la hipoxia-isquemia que vayan apareciendo. Esto condiciona las actuaciones a seguir en el hospital de origen y durante el transporte. El cual es realizado en la mayor parte de los casos por personal no solo no acostumbrado a neonatos sino a pacientes pediátricos, como ocurre en nuestro caso. Por lo que quizá sea rentable desviar parte de los recursos

Recomendaciones para reanimación de neonato con riesgo de EHI*

Apagar el calor radiante si la reanimación es avanzada o el Apgar a los 5 min ≤ 5 , una vez lograda una ventilación eficaz y frecuencia cardiaca > 100 lpm
Mínima FiO_2 posible: 21% e ir aumentando según necesidad o $SatO_2$ preductal
Evitar las expansiones de volumen (si fuera necesario, utilizar SSF, evitar el bicarbonato)
Utilizar el bicarbonato solo en reanimación avanzada refractaria y tras ventilación efectiva
Monitorizar $SatO_2$ y registrar temperatura al final de la reanimación

*Basadas en recomendaciones de Guía de estándares de la SEN sobre aplicación de hipotermia en EIH e ILCOR 2011^(27,30).

Manejo post-reanimación del neonato con riesgo de EHI moderada-severa

1. Temperatura (T^a):

- T^a objetivo en neonato candidato a hipotermia: T^a rectal 33-35°C
-Monitorización **continua** de la T^a rectal. En su defecto, tomar T^a recatal cada 15 minutos
-Utilizar medidas físicas pasivas para alcanzar la T^a ideal*
-Evitar el sobreenfriamiento ($T^a < 33^\circ C$). Cuando $T^a < 33^\circ C$ medidas activas de calor**

*Incubadora apagada, no arropar. Si fueran necesarias medidas adicionales, usar bolsas de gel frías sin contacto directo con la piel del RN (a través de sábano o toalla) y retirar cuando la T^a sea $< 35^\circ C$. **Arropar, encender la incubadora.

2. Manejo respiratorio:

-Proveer el soporte respiratorio que sea necesario (VMNI, VMI), intentando optimizar la ventilación y oxigenación según recomiendan las guías de reanimación neonatal^(25,31)
-Administrar la **mínima** FiO_2 necesaria para mantener una saturación de oxígeno $> 94\%$ (medir la saturación pre-ductal). Evitar la **hiperoxia*** y la **hipocapnia** (pCO_2 40-45)**

*La hiperoxia produce radicales libres que aumentan el estrés oxidativo^(25,32). **La hipocapnia produce disminución de la perfusión cerebral y empeora el intercambio gaseoso^(25,32).

3. Manejo cardiovascular:

-Tomar la tensión arterial (TA) tanto en hospital de origen como durante el traslado de manera repetida. Tensión arterial media objetivo: > 40 mmHg^(1,23,25,32)
-A valorar expansiones de líquidos (con cuidado) y/o fármacos inotrópicos para estabilizar la TA.
-La frecuencia cardiaca del RN asfíctico, sobre todo si está en hipotermia, suele estar entre 90-110 lpm de forma natural

*Es fundamental mantener un flujo cerebral adecuado sin grandes oscilaciones. Cuidado con causar elevaciones bruscas de TA que pueden contribuir al edema cerebral.

4. Manejo de líquidos y glucosa:

-Restringir el aporte total de líquidos a 40-60 ml/kg/día^(23,27)
-Control de la glucemia para evitar hiperglucemia o hipoglucemia*, ambas pueden acrecentar la lesión cerebral.
Glucemia objetivo: 60-120 mg/dl^(23,27)

*La glucosa es necesaria como sustrato para el metabolismo cerebral. La hipoglucemia precoz en estos niños ha demostrado asociarse a una peor evolución neurológica posterior⁽²⁹⁾.

5. Sedoanalgesia:

-Evitar fármacos sedantes que interfieran en la valoración neurológica del neonato (midazolam, fenobarbital, rocuronio...)
-Si es precisa sedación, usar dosis bajas de fentanilo ($1 \mu g/kg/h$ o cloruro mórfico $< 0,1$ mg/kg/dosis)*
-Si movimientos sugestivos de crisis cerebrales: inicialmente bolo de fenobarbital (20 mg/kg) (valorar un segundo bolo adicional si no cede a 10-20 mg/kg)^(23,25)

Figura 2. Consideraciones importantes a tener en cuenta en el manejo inicial de neonatos con riesgo de EHI moderada o grave. *Existe riesgo de toxicidad por reducción del metabolismo hepático en hipotermia.

destinados a instaurar nuevos centros de hipotermia en la formación y el entrenamiento de los profesionales que van a recibir y trasladar a estos neonatos.

Finalmente destacar que los resultados respecto a las secuelas neurológicas a medio plazo son positivos, estando un porcentaje no despreciable totalmente asintomáticos en el momento actual. Como podemos ver en la última tabla tanto la intensidad de la EHI, como el trazado del EEG integrado y el tipo de lesiones detectadas en la RMN nos orientan en gran medida sobre el previsible pronóstico neurológico de estos pacientes.

Nuestra experiencia es aún corta en el tiempo y nuestro tamaño de muestra pequeño. Lo cual probablemente puede sesgar parte de nuestros resultados. Pero pensamos que es importante una reevaluación continua desde todos los puntos de vista para poder optimizar la introducción de este protocolo desde el principio.

CONCLUSIONES

En nuestro caso el manejo de estos neonatos es mejorable haciendo un esfuerzo en mejorar las limitaciones tanto formativas como materiales del personal que asiste y traslada a estos pacientes. Con el debido entrenamiento, la hipotermia moderada activa ha demostrado ser una técnica segura. Es fundamental una reevaluación frecuente para poder corregir errores y optimizar los resultados de un tratamiento que parece ser efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu Y. Clinical features, diagnosis and treatment of neonatal encephalopathy. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy> [Acceso 26 marzo, 2014].
2. Jacobs S, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD003311.
3. DeVries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95: F220-4.
4. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997; 100: 1004-13.
5. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and metaanalysis of clinical trial. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15: 238-46.
6. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2085-92.
7. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al., TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1349-58.
8. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976; 33: 696-705.
9. García-Álix A. Coma. En: García-Álix, Quero J, eds. *Evaluación neurológica del recién nacido*. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2010. p. 975-1027.
10. Hellström-Westas LRI, DeVries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews*. 2006; 7: e76-87.
11. Khurshid F, Lee KS, McNamara PJ, Whyte H, Mak W. Lessons learned during implementation of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in a regional transport program in Ontario. *Paediatr Child Health*. 2011; 16: 153-6.
12. Olsen SL, Dejonge M, Kline A, Liptsen E, Song D, Anderson B, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2013; 131: e591-603.
13. Harris MN, Carey WA, Ellsworth MA, Haas LR, Hartman TK, Lang TR, et al. Perceptions and practices of therapeutic hypothermia in American Neonatal Intensive care Units. *Am J Perinatol*. 2014; 31: 15-20.
14. Akula VP, Davis AS, Gould JB, Van Meurs K. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: current practices in California. *Am J Perinatol*. 2012; 29: 319-26.
15. Weiss MD, Tang A, Young L, Irwin L, Brophy C, Larsen V, et al. Transporting neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy utilizing active hypothermia. *J Neonatal Perinatal Med*. 2014; 7: 173-8.
16. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics*. 2013; 132: 841-6.
17. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, Agut T, et al. Hipotermia moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77: 88-97.
18. Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2010; 30: 324-9.
19. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 942-6.
20. Akula VP, Gould JB, Davis AS, Hackel A, Oehlert J, Van Meurs KP. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: data from the California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC) and California Perinatal Transport System (CPeTS) for 2010. *J Perinatol*. 2013; 33: 194-7.
21. Hobson A, Sussman C, Knight J, Perkins J, Irwin L, Larsen V, et al. Active cooling during transport of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Air Med J*. 2011; 30: 197-200.

22. O'Reilly KM, Tooley J, Winterbottom S. Therapeutic hypothermia during neonatal transport. *Acta Paediatr.* 2011; 100: 1084-6.
23. Schierholz E. Therapeutic hypothermia on transport: providing safe and effective cooling therapy as the link between birth hospital and the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care.* 2014; 14 (Suppl 5): S24-31.
24. Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ, on behalf of the Cooling on Retrieval Study Group. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95: F408-12.
25. Sussman CB, Weiss MD. While waiting: early recognition and initial management of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Adv Neonatal Care.* 2013; 13: 415-23.
26. Vento M, Escrig R, Saenz P, Izquierdo I, Sastre J, Viña J. Does oxygen concentration used for resuscitation influence outcome of asphyxiated newly born infants treated with hypothermia? *Pediatrics.* 2006; 117: 2326-8.
27. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). *An Pediatr (Barc).* 2011; 75: 341.e1-341.e20.
28. Goldsmit G, Rabasa C, Rodríguez S, Aguirre Y, Valdés M, Pretz D, et al. Factores de riesgo asociados a deterioro clínico en el traslado de recién nacidos enfermos. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110: 304-9.
29. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2011; 11: 10.
30. Chair PTM, Atkins DL, Billi JE, Bossaert L, Callaway CW, De Caen AR, et al. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010; 12: S283-90.
31. American Academy of Pediatrics, American Heart Association. *Neonatal Resuscitation Textbook.* 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, American Heart Association; 2011.
32. Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, Second edition; Chapter 11: Neonatal interventions.* ACOG. 2014. p. 173-90.
33. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr.* 2014; 165: 267-73.