

TERAPIA DE FRIO

*Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil
Dr. Victorio Tetamanti, Mar del Plata*

ALVAREZ, Andrea

ÍNDICE

Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	3
Marco teórico.....	3
Fisiopatología.....	3
Epidemiología.....	4
Criterios de inclusión.....	5
Criterios de exclusión.....	6
Protocolo.....	7
• Manejo en sala de recepción.....	7
• Manejo inicial en UCIN.....	8
• Terapia de frio activa.....	8
• Recalentamiento.....	8
Sedo analgesia.....	13
Monitorización.....	14
Seguimiento.....	15
Consideraciones generales (Comité de Bioética).....	16
Bibliografía.....	17

ANEXOS

Cuadro de criterios de inclusión.....	19
EEGa.....	20
Controles de laboratorio.....	21
Cuadro de control clínico (enfermería).....	22
Drogas afectadas por hipotermia.....	23
Consentimiento informado (familiares).....	24

OBJETIVO GENERAL

Minimizar daños orgánicos generados por la hipoxia perinatal en los pacientes del Servicio de Neonatología de nuestra institución.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar a los potenciales pacientes para iniciar hipotermia terapéutica pasiva o activa.
2. Exponer bibliografía que avale hipotermia pasiva y activa en sus distintas formas con resultados beneficiosos en los pacientes.
3. Establecer el adecuado monitoreo del paciente en hipotermia terapéutica.
4. Estandarizar el tratamiento en el marco de nuestra institución para unificar criterios y brindar una atención de mejor calidad.

MARCO TEÓRICO

La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) constituye una importante causa de daño neurológico agudo en el recién nacido. Se ha demostrado a lo largo de las últimas décadas la eficacia del enfriamiento corporal total o de la cabeza, el cual debe emplearse siguiendo criterios unificados de inclusión. Este tratamiento debe realizarse en centros de alta complejidad con capacidad para llevar a cabo una adecuada monitorización y resolver potenciales complicaciones. Como Centro de derivación regional y única maternidad de entidad pública con UCIN en la zona VIII de la Provincia de Buenos Aires, creemos que es de gran relevancia basarnos en evidencia avalada para protocolizar esta práctica como en cada institución, enfatizando la necesidad de la detección precoz de estos pacientes debido a la estrecha ventana terapéutica, con el fin de reducir su morbimortalidad.

FISIOPATOLOGIA

La EHI se produce como consecuencia de la privación de oxígeno al cerebro por hipoxemia arterial, isquemia cerebral o ambas. El daño comienza con el insulto hipóxico y continúa durante el período de recuperación. Consta de tres fases:

1. Fase primaria: inmediatamente a la agresión se produce despolarización celular hipóxica y fracaso energético primario por disminución en las reservas de glucosa, ATP y fosfocreatina. Esto lleva a la acumulación de lactato y fosfato inorgánico con la consiguiente necrosis de un grupo neuronal.
2. Fase latente: durante la reperfusión hay una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro.
3. Fase secundaria: entre 6-15 hs post-agresión se produce una falla energética secundaria y el metabolismo se deteriora nuevamente. Esto produce la activación de reacciones bioquímicas y moleculares en cascada y simultáneas que extienden y agravan el daño neuronal. Se produce alteración en la función mitocondrial con cambios en el gradiente iónico transmembrana que lleva a la liberación de neurotransmisores al espacio extracelular y daño éxito-oxidante. El producto final es una amplia muerte celular por necrosis o apoptosis.

Cuanto mayor sea la depleción energética durante el evento hipóxico isquémico, más corta es la fase latente, y más rápido el inicio de la fase secundaria, lo que nos lleva a un daño neurológico más extenso.

La urgencia diagnóstica y terapéutica radica en esto, reconocer a un potencial candidato a la terapéutica y actuar en la fase latente (ventana terapéutica) para aminorar el daño cerebral.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen escasos datos sobre su incidencia en nuestro país. Países desarrollados reportan tasas de incidencia de 1-3 por 1000 nacidos vivos. Por otro lado se estima en la mayor parte de la literatura que el número necesario a tratar (NNT) para evitar las secuelas con la hipotermia terapéutica es de 7 aproximadamente (6 para moderadas y 7 para severas) ⁽¹⁾⁽¹¹⁾

Existe amplia bibliografía disponible sobre la eficacia de la hipotermia terapéutica por distintos métodos. Para la hipotermia activa con equipos de alta complejidad (ejemplo WholeBodyCooling o Coolcap) la evidencia disponible es de nivel 1A (ECAs sin importantes limitaciones metodológicas, recomendación fuerte), por lo que actualmente es el tratamiento que mayor eficacia y seguridad ha demostrado para encefalopatía hipóxico isquémica. Es importante destacar también que en cuanto a las

técnicas de enfriamiento de baja complejidad (hipotermia activa con baxter de suero, por ejemplo), existen ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestran su eficacia, seguridad y mejoría de pronóstico a futuro (Nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).^{(5) (13)}

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para plantear el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica se requieren los siguientes criterios:

EDAD

1. EG \geq 35 ^{(1) (4)}
2. Edad postnatal \leq 6 hs sin haber iniciado ningún control de la temperatura central ^{(1) (4)}

CRITERIOS DE HIPOXIA

3. Evento centinela (ruptura uterina, bradicardia fetal ,prolapso de cordón) ⁽⁸⁾
4. pH de cordón o del bebé \leq 7 en primer hora de vida y/o EB \geq -12 mmol/l ^{(1) (5)}
5. Apgar a los 10 minutos \leq 5 ^{(1) (4) (5) (8)}

EVIDENCIA DE ENCEFALOPATÍA

6. EEGa integrada que sugiera EHI ⁽⁵⁾
7. 3 signos de Sarnat moderado o grave ^{(1) (5) (8)}
Hiperalerta, irritabilidad, letargia, obnubilación, coma, actividad espontánea disminuida, hipotonía, descerebración, succión débil o ausente, reflejo pupilar anormal, moro anormal, bradicardia persistente, apnea ⁽⁸⁾
6. Necesidad de reanimación con VPP durante más de 10 minutos ^{(3) (4) (5) (8)}
7. Necesidad de RCP avanzada ^{(4) (5) (8)}

Se realizó un protocolo basado en la bibliografía disponible y en protocolos adoptados en otros países con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN		
<i>Para ser incluido en el protocolo el paciente debe presentar un elemento de cada columna</i>		
EG ≥ 35	SIGNOS DE ENCEFALOPATÍA	OS DE HIPOXIA
	CONVULSIONES	APGAR A LOS 10 MINUTOS ≤ 5
	EEGα INTEGRADA QUE SUGIERA EHI	NECESIDAD DE RCP AVANZADA O VPP DURANTE MÁS DE 10 MINUTOS
		PH DE CORDÓN O DEL BEBÉ ≤ 7 EN PRIMER HORA DE VIDA
	> 3 DE LOS SIGUIENTES: <ul style="list-style-type: none"> • ESTUPOR, COMA • HIPOTONÍA O FLACCIDEZ • POSTURA DE DESCEREBRACIÓN • MORO DÉBIL O AUSENTE • SUCCIÓN DÉBIL O AUSENTE • PUPILAS MIÓTICAS O INTERMEDIAS • ACTIVIDAD ESPONTÁNEA DISMINUIDA • BRADICARDIA • APNEA O ESFUERZO RESPIRATORIO DÉBIL 	EB ≥ -12 MMOL/L

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Falta de evidencia de EHI o asfixia perinatal ⁽¹⁾
2. PN < 1800 g ⁽¹⁾
3. Coagulopatía ^{(1) (8) (7)}
4. Pacientes de condiciones clínicas graves donde se acuerda con los padres la futilidad del tratamiento ^{(1) (5) (7)}
5. ≤ 34.6 semanas ⁽³⁾

6. Malformaciones congénitas graves ^{(3) (5) (8)}
7. Cromosomopatías ^{(3) (5) (8) (7)}
8. Lesión estructural en Ecografía TF ^{(3) (7) (8)}
9. ≥ 6 horas de vida ^{(3) (5)}.
10. Necesidad de cirugía en primeros 3 días de vida ^{(3) (5) (7)}
11. Sepsis probada ⁽⁷⁾

PROTOCOLO

MANEJO EN SALA DE RECEPCIÓN DEL RN ^{(5) (2)}

Ante la sospecha clínica de EHI en todo paciente durante la reanimación en sala de recepción se deben realizar las siguientes medidas:

1. Apagar toda fuente de calor (servocuna, caloventor, estufa, etc) durante la reanimación (TERAPIA DE FRÍO PASIVA)
2. Asegurar vía aérea
3. Otorgar ventilación con presión positiva (VPP)
4. Evaluar necesidad de RCP avanzado de acuerdo a algoritmo de reanimación neonatal.
5. Control estricto de la temperatura.
6. El objetivo es llegar a una temperatura central de 34° C en la primer hora de vida.
7. Obtener muestra de sangre arterial de cordón si es posible. Esto no debe retrasar las maniobras de reanimación y se puede realizar posteriormente con una extracción de sangre arterial periférica en la UCIN.
8. Se debe mantener la terapia de frío pasiva durante el traslado del paciente hacia la UCIN en servocuna (o incubadora apagada en el caso de no contar con servocuna para transporte).
9. En UCIN se evaluará clínica y resultado de EAB con los cuales se decidirá su ingreso definitivo al protocolo de terapia de frío activa (no debe excederse esta decisión más allá de las 6 horas de vida del RN)

MANEJO INICIAL EN UCIN ⁽⁵⁾

Una vez confirmado que el paciente presenta los criterios de inclusión (uno de cada columna) dentro de las primeras 6 horas de vida se debe iniciar la terapéutica activa de la siguiente forma:

1. Designar un personal de enfermería por turno que se abocará exclusivamente al cuidado del niño en terapia de frío.
2. El paciente debe encontrarse en una servocuna apagada (no utilizar incubadora), desnudo, sin ropa ni gorro, con pañal.
3. ARM de acuerdo a necesidades del paciente.
4. Se debe contar preferiblemente con acceso venoso central (canalización umbilical o catéter percutáneo, de doble lumen en lo posible) y/o periférico previo a iniciar la terapia, debido a la dificultad de obtener acceso venoso por la vasoconstricción inducida por hipotermia activa. La canalización arterial se realizará solo si el paciente la requiere (ej: requerimiento de ARM).
5. Laboratorios a solicitar: estado ácido base, ácido láctico, ionograma (con calcio, fósforo y magnesio), glucemia, hematocrito, plaquetas, coagulograma, hepatograma, toma de hemocultivos.
6. Aporte de líquidos: a 50-60 ml/kg/día y ajustar de acuerdo a diuresis y pérdidas insensibles.
7. Aporte de glucosa: debe ser el necesario para mantener la normoglucemia. Se debe realizar monitoreo con glucemia capilar y ajustar el flujo de glucosa de acuerdo a dichos valores.
8. Electrolitos: durante el enfriamiento se espera hiponatremia por aumento de pérdidas renales por lo que se debe monitorizar y evaluar oportunamente el aporte de este ion al PHP. Asimismo durante el recalentamiento puede esperar hipernatremia.
9. Colocar sonda vesical. Sonda orogástrica si el paciente está en ARM
10. Para la medición de la temperatura lo ideal es utilizar sonda con sensor continuo esofágico o rectal seteando alarmas entre **33,4° C (baja) y 34,6°C (alta)**. En el caso de realizar control manual con temperatura rectal el mismo debe ser realizado estrictamente cada 15 minutos hasta lograr el objetivo

terapéutico (33,5°C a 34,5°C). **La medición debe hacerse siempre con temperatura central.**

11. Conectar monitor para EEGa continuo con video.

TERAPIA DE FRÍO ACTIVA ⁽²⁾⁽⁵⁾

En caso de no disponer de equipo de enfriamiento se debe utilizar equipos de enfriamiento de baja gama: baxters refrigerados (no congelados) o packs de gel frío a 10° C. Estos se deben envolver en compresas de algodón o similares.

- ☐ **Si la temperatura es mayor a 35,5 °C** se deben colocar dos packs: 1 sobre cara anterior del tórax y otro posterior a nivel interescapular.
- ☐ **Si la temperatura está entre 34,6°C y 35,4 °C** aplicar un pack sobre cara anterior del tórax.
- ☐ **Si la temperatura está entre 33,6 y 34,5° C** no aplicar nada. Continuar control de temperatura estricto cada media hora y aplicar packs si ésta se eleva nuevamente. La temperatura no debe ser menor a 33,5°C
- ☐ **Si la temperatura es menor a 33,5° C** se debe encender la servocuna sin vestir al paciente hasta que se logre llegar al rango terapéutico. Siempre chequear temperatura axilar cuando la rectal resulte baja ya que las deposiciones en contacto con el sensor del termómetro pueden causar falsas lecturas.

El paciente debe permanecer en hipotermia activa durante 72 horas, con planilla de registro estricto de temperatura.

Indicaciones de detener la hipotermia activa:

1. Cuando la temperatura rectal cae por debajo de 34,5°C (ver arriba)
2. Paciente con arritmia que requiere tratamiento médico
3. Paciente con hipoxemia persistente recibiendo Fio2 del 100%
4. Coagulopatía que amenaza la vida
5. Lesión estructural comprobada por ultrasonografía transfontanelar
6. Ultrasonografía doppler cerebral con bajo índice de resistencia
7. Paciente requiere anticonvulsivantes o relajantes musculares (CONTROVERSIA)
8. EEGa gravemente alterado (voltaje bajo o plano)

RECALENTAMIENTO ⁽⁵⁾

Se debe iniciar una vez cumplidas las 72 horas de hipotermia terapéutica.

El objetivo es llegar a 36,5 °C- 37 °C rectal, manteniendo una velocidad de aumento térmico de hasta 0.5°C por cada hora. Esto se logra:

- ☒ Si presenta medios físicos, remover de a un pack cada 15 minutos
- ☒ Cuando no presente medios físicos, encender servocuna y modificar alarmas
- ☒ Chequear temperatura cada 15 minutos hasta que alcance los 36 grados C. Luego cada media hora por 2 horas. Luego cada 3 horas.
- ☒ Una vez que alcanza normotermia, se remueven los sensores de temperatura, sonda urinaria y monitor cerebral.
- ☒ Hay riesgo de convulsión durante esta etapa. Si sucede, considerar fenobarbital dosis de carga a mitad de dosis (por bajo metabolismo hepático): 10 mg/kg/dosis y luego mantenimiento a 3 mg/kg/día.

SEDOANALGESIA

La sedación y la analgesia constituyen un pilar fundamental de la terapia de frío, tanto para que el niño se encuentre confortable como para optimizar el tratamiento. Los signos de estrés térmico (aumento de la frecuencia cardiaca por encima de 120 lpm, en ausencia de medicación adrenérgica, hipertonia flexora progresiva, discreta acidosis metabólica persistente o escalofríos) y la temperatura oscilante son indicadores de que el niño no está adecuadamente sedado. Existe evidencia que la sedoanalgesia en forma oportuna y adecuada mejora el resultado del tratamiento en estos neonatos. ⁽⁵⁾
(3)

Para niños en ARM: indicar una dosis de carga de morfina 0,1 mg/kg/dosis y luego goteo continuo a 0,1 mg/kg/ hora EV, considerando el destete luego de las 12 horas para finalmente suspender la misma a las 48 horas. La infusión de morfina debe realizarse diluida en dextrosa al 10% para evitar hipoglucemias. Se debe mantener monitoreo clínico estricto para evitar sobredosificaciones, especialmente en niños que recibieron fenobarbital. También se puede realizar con fentanilo a 1 mcg/kg/hora EV en goteo continuo.

Para niños que no se encuentran en ARM: Si el niño presenta distrés respiratorio, signos de estrés térmico o temperatura oscilante deberían recibir sedación, ya que el

estrés puede interferir con el efecto neuroprotector de la hipotermia. Esto se debe realizar de la misma forma que fue descrita para los niños en asistencia respiratoria mecánica.

MONITORIZACIÓN

Respiratorio

Se debe intubar y ventilar en los siguientes casos:

- Hay respiraciones espontáneas ineficaces.
- Desaturación a pesar de la administración de oxígeno (O₂) a flujo libre.
- Insuficiencia respiratoria en los gases sanguíneos.
- Crisis convulsivas tempranas que interfieran con la respiración.
- La administración de O₂ mediante una cánula nasal probablemente sea una mejor estrategia que el uso de halo cefálico con el objetivo de evitar la hipertermia.
- Se debe monitorear la saturación de oxígeno continua, con un objetivo de saturación preductal de 90% a 95%.
- Se deben realizar ajustes del respirador con los objetivos trazados de límites de presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) y presión parcial de oxígeno (PO₂).
- Se debe realizar estado ácido-base (EAB) de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiovascular

- Se debe realizar la monitorización cardiorrespiratoria continua con monitor multiparamétrico (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial).
- Se debe realizar ecocardiografía.
- La hipotensión es una consecuencia común de la isquemia miocárdica. Solo si se sospecha hipovolemia, se deben dar 10-20 ml/kg de solución fisiológica.
- Se debe considerar administrar inotrópicos.
- Se debe recordar que la hipoxia produce alteración de las enzimas miocárdicas, por lo tanto, es aconsejable solicitar su dosaje al ingresar y posteriormente. Se deben monitorear los valores de ácido láctico.
- Objetivos:
 - 1) pCO₂ entre 40–50 mmHg para optimizar perfusión cerebral.

2) Si requiere oxígeno suplementario, evitar hiperoxemia:

- a) SaO₂ 94–99%.
- b) PaO₂ que no exceda 100 mmHg.

- Si se sospecha o comprueba hipertensión pulmonar (HTP) no contraindica el inicio o continuación de la terapia de frío ni se debe adelantar el recalentamiento. Durante el tratamiento con hipotermia, la HTP debe ser manejada en forma habitual según el protocolo de la institución. El uso de hipotermia terapéutica no modifica las indicaciones de óxido nítrico inhalatorio (ONi) u oxigenación por membrana extracorpórea (Extracorporeal Membrane Oxygenation; ECMO, por sus siglas en inglés) en estos pacientes. Tener en cuenta que el enfriamiento debe ser más lento en niños con necesidades de oxígeno mayores de 50% o si aumentan más de 30% sobre el valor inicial debido al riesgo de hipertensión pulmonar.

Metabólico

- Se deben realizar controles de glucemia y EAB.
- Se debe solicitar un hepatograma.
- Se debe asegurar el aporte de un flujo de glucosa suficiente para prevenir la hipoglucemia y monitorear los niveles de glucosa para evitar la hiperglucemia.
- Se deben evitar las correcciones con bicarbonato teniendo en cuenta las causas de acidosis metabólicas para tratarlas.

Líquidos y electrolitos

- Se debe colocar una sonda nasogástrica (SNG) abierta.
- Se deben restringir los fluidos a 40-50 ml/kg/día. La restricción de líquidos es esencial, debido al riesgo de secreción inapropiada de hormona antidiurética e insuficiencia renal.
- Se debe evaluar el ritmo diurético.
- Se debe realizar el control de electrolitos, calcio, magnesio, urea y creatinina.

Nutricional

- Se debe iniciar nutrición parenteral total (NPT) desde el primer día de vida hasta que la alimentación enteral se restablezca completamente ^{(1) (4) (5)}

- Si bien no se cuenta con bibliografía suficiente que evidencie riesgo de NEC [incidencia estudiada de 1-2% (3)] en pacientes con hipotermia activa, el ayuno es una indicación relativa a la clínica del neonato. Está indicada la alimentación trófica con calostro. ⁽¹⁾
- En pacientes que requieren ayuno estrictamente, evaluar la alimentación enteral en fase de recalentamiento y progresar según volumen tolerado. No está claro cuándo ni cómo se debe incrementar la nutrición ni se conocen los riesgos asociados a esta práctica en estos pacientes. ⁽⁴⁾

Infectológico

- Si existe la posibilidad de sepsis (factores de riesgo maternos), se deben tomar cultivos de sangre y comenzar un tratamiento antibiótico con ampicilina y gentamicina. Se debe realizar la curva de reacción en cadena de la polimerasa (polymerasechainreaction; PCR, por sus siglas en inglés) cuantitativa y, si los cultivos son negativos, suspender el antibiótico precozmente.

Neurológico

- Si se dispone del equipo, se debe realizar un electroencefalograma de amplitud integrada (EEGa) que usa 2 a 4 electrodos para la realización de un registro rápido y económico, de fácil interpretación, que puede detectar hasta un 80% de las convulsiones, en comparación con el EEG convencional (gold standard).

La utilidad del EEGa es proporcionar información adicional sobre la gravedad de la EHI y la evaluación de la actividad convulsiva y contribuir a seleccionar candidatos a hipotermia cuando hay dudas sobre su diagnóstico. **Cuando este equipo no se encuentra disponible, el inicio de hipotermia pasiva y la derivación a un centro con dicha complejidad es justificado si hay signos de asfixia y/o disfunción neurológica.**

La hipotermia modifica el valor pronóstico del EEGa temprano (3-6 h). La normalización del EEGa en los pacientes tratados con hipotermia se produce en forma más tardía (~48 h) que en los pacientes con normotermia (~24 h). El tiempo transcurrido hasta la normalización del trazado es mejor predictor que el tiempo requerido en retomar el ciclo sueño vigilia. No recuperar un buen trazado es indicio de

mal pronóstico. Un EEGa normal no contraindica el inicio de la hipotermia si el neonato presenta encefalopatía moderada o grave. (verANEXO)

- Se debe realizar una ecografía cerebral para descartar malformaciones del sistema nervioso central (SNC) o hemorragias y en lo posible ecografía doppler cerebral.
- RNM: se debe realizar lo antes posible. Lo ideal es durante la primera semana (desde el día 4 en adelante), aunque en su defecto se debe realizar antes del primer mes ⁽¹⁵⁾. El valor pronóstico de la resonancia magnética cerebral en neonatos es elevado en niños con EHI moderada-severa, por lo que está indicada. 83% de los niños que presentaron desarrollo neurológico normal presentan RNM normal, o con ligeros cambios en sustancia blanca⁽¹⁶⁾. Se debe contar con este estudio durante la infancia temprana de todo niño que requirió terapia de frío ⁽⁸⁾
- TAC: la tomografía axial computarizada ofrece menor definición y alta carga de radiación, por lo que su uso queda restringido a casos de sospecha de una patología de resolución neuroquirúrgica urgente⁽¹⁾

Hematológico

- La hipotermia terapéutica puede afectar la coagulación que en general no requiere tratamiento. Se debe monitorizar hematocrito, recuento de plaquetas (puede disminuir hasta 40%), tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombotastina parcial activada (KPTT) y fibrinógeno. Realizar las correcciones necesarias. ⁽⁵⁾

SEGUIMIENTO

Luego del alta el paciente debe realizar seguimiento con las siguientes especialidades

- ☒ Consultorio de seguimiento de niños de alto riesgo -Neonatología
- ☒ Servicio de Neurología - Neurodesarrollo
- ☒ Servicio de Terapia Ocupacional

Se deben realizar controles mensuales durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y luego anualmente hasta los 6-7 años.

La evaluación de neurodesarrollo debe hacer especial hincapié en los controles de los 18 meses y los 6 años. En la mayoría de los estudios se tomaron en cuenta estos dos puntos de corte para evaluar el neurodesarrollo. Según el estudio NICHD, de los niños

que presentaban discapacidad moderada o severa a los 18 meses, el 88% la presentaba a los 6-7 años. Todos los niños que presentaban signos clínicos de parálisis cerebral a los 18 meses la tenían a los 6 años. Por otro lado, de quienes presentaban convulsiones a los 18 meses sólo el 40% continuaba con las mismas a los 6 años.

La principal conclusión del estudio NICHD es que la neuroprotección por hipotermia evaluada a los 18 meses de edad continúa hasta la segunda infancia. Es importante notar que la significativa reducción de la mortalidad no fue acompañada de un aumento de sobrevivientes con discapacidad. La tasa de supervivencia en niños expuestos a hipotermia terapéutica fue de 72% comparada con el 55% en el grupo control. ⁽¹⁶⁾

Se debe realizar un estricto seguimiento nutricional de estos niños, ya que existen tasas elevadas de falla de medro en esta población. El seguimiento y la derivación oportuna al servicio de Nutrición son aspectos fundamentales del cuidado de estos niños. Se debe evaluar la deglución en niños con signos clínicos neurológicos positivos, ya que muchos de ellos requieren alimentación enteral por gavage o gastrostomía.

CONSIDERACIONES GENERALES

Otras situaciones y condiciones de orden ético de la investigación biomédica no contempladas en el presente marco normativo, serán evaluadas por el Comité, en estricto apego al marco ideológico internacional vigente y al marco normativo nacional, estatal e institucional. En tales situaciones, el Comité lo hará del conocimiento del investigador responsable, buscando la conformidad y consenso para establecer el dictamen pertinente

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo Hipotermia terapéutica, comité de estudios fetonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento de hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica. Arch Argent Pediatr 2017; 115 Supl 3:s38-s52
2. Abdulhayoglu E, et al. "Therapeutic Hypothermia in Neonates: Recommendations of the neonatal Encephalopathy task force." 2016. Academic medical center patient safety organization. The risk management foundation of the Harvard medical institutions incorporated.
3. Blanco D., et al. "Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica." AnPediatr (Barc). 2011; 75 (5): 341. E20
4. Lemus-Varela M., et al. "Recomendaciones terapéuticas del VII consenso clínico de SIBEN para encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal". Neo Reviews. 2016.
5. Mosalli R. "Whole body cooling for infants with hypoxic ischemic encephalopathy." J ClinNeonatol 2012; 1:101-6
6. Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, Kumar P, Polin RA, Tan RC, Wang KS. Hypothermia and neonatal encephalopathy. Pediatrics. 2014 Jun;133(6):1146-50.
7. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatrics&ChildHealth. 2006;11(5):278-282.
8. SanchezFernandez I., et al. "Prognostic value of brain magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Meta-analysis." Journal of childneurology. 1-9. 2017.
9. Shankaran S., et al. "Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field". Seminars in Perinatology. 2016. Elsevier Inc.
10. Winnipeg Regional Health Authority: "Hypothermia for Newborns with hypoxic ischemic encephalopathy". Neonatal patient care teams. June 2015. HSCISBH Child Health standards community.
11. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, Whitelaw A. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. BMC pediatrics. 2008 Dec;8(1):17.
12. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy—are we there yet?.BMC pediatrics. 2007 Dec;7(1):30.
13. Buchiboyina A, Ma E, Yip A, Wagh D, Tan J, McMichael J, Bulsara M, Rao S. Servo controlled versus manual cooling methods in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Early human development. 2017 Sep 1;112:35-41.

14. Lejarraga H, Menéndez AM, Menzano E, Guerra L, Biancato S, Pianelli P, Fattore MJ, De PR, Schejter V, Contreras MM, Glomba C. PRUNAPE: screening for psychomotor development problems at primary care level. Archivos argentinos de pediatría. 2008 Apr;106(2):119-25.
15. Charon V, Proisy M, Bretaudeau G, Bruneau B, Pladys P, Beuchée A, Burnouf-Rose G, Ferré JC, Rozel C. Early MRI in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia: prognostic role at 2-year follow-up. European journal of radiology. 2016 Aug 1;85(8):1366-74.
16. Natarajan G, Pappas A, and Shankaran S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Seminars in perinatology. Vol. 40. No. 8. WB Saunders, 2016.

Abreviaturas utilizadas

VPP: ventilación presión positiva

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica

EAB: estado ácido base

EEGa: electroencefalograma de amplitud integrada

NNT: número necesario a tratar

RN: recién nacido

WBC: wholebodycooling

ANEXOS

Cuadro de criterios de inclusión

ASSESSMENT FOR THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

Birth: Date _____ Time _____

Physician assessments for hypothermia qualification are done: post resuscitation, 1 hour, 3 hours and 5 hours of age.

Qualification for Hypothermia Treatment:

Infant greater than or equal to 35 weeks Gestational Age _____ (by best estimate).

AND any 2 of the following:

Apgar score of 5 or less at 10 minutes.

Cord pH or postnatal blood gas pH less than 7 within one hour of age.

Base deficit of greater than 16 mEq/L on umbilical cord or arterial blood gas within one hour of age.

Infant required at least 10 minutes of positive pressure ventilation during neonatal resuscitation at birth.

AND

Clinical seizures OR

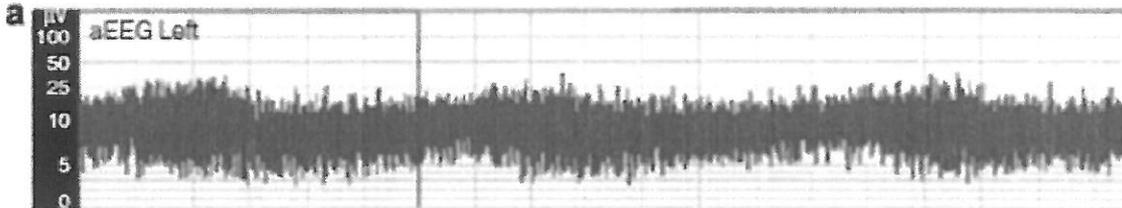
Presence of at least one sign in at least 3 of the 6 categories in the table below.

Physician Assessment	After Stabilization	Hour 1	Hour 3	Hour 5
Date				
Time				
Hours of Age				
1. Level of Consciousness	<input type="checkbox"/> Lethargic <input type="checkbox"/> Stupor/Coma			
2. Spontaneous Activity	<input type="checkbox"/> Decreased activity <input type="checkbox"/> No activity	<input type="checkbox"/> Decreased activity <input type="checkbox"/> No activity	<input type="checkbox"/> Decreased activity <input type="checkbox"/> No activity	<input type="checkbox"/> Decreased activity <input type="checkbox"/> No activity
3. Posture	<input type="checkbox"/> Distal flexion, full extension <input type="checkbox"/> Decerebrate (arms extended and internally rotated, legs extended with feet in forced plantar flexion)	<input type="checkbox"/> Distal flexion, full extension <input type="checkbox"/> Decerebrate (arms extended and internally rotated, legs extended with feet in forced plantar flexion)	<input type="checkbox"/> Distal flexion, full extension <input type="checkbox"/> Decerebrate (arms extended and internally rotated, legs extended with feet in forced plantar flexion)	<input type="checkbox"/> Distal flexion, full extension <input type="checkbox"/> Decerebrate (arms extended and internally rotated, legs extended with feet in forced plantar flexion)
4. Tone	<input type="checkbox"/> Hypotonia (focal, general) <input type="checkbox"/> Flaccid			
5. Primitive Reflexes:				
Suck	<input type="checkbox"/> Weak <input type="checkbox"/> Absent			
Moro	<input type="checkbox"/> Incomplete <input type="checkbox"/> Absent			
6. Autonomic System:				
Pupils	<input type="checkbox"/> Constricted <input type="checkbox"/> Skew deviation/dilated/non-reactive to light	<input type="checkbox"/> Constricted <input type="checkbox"/> Skew deviation/dilated/non-reactive to light	<input type="checkbox"/> Constricted <input type="checkbox"/> Skew deviation/dilated/non-reactive to light	<input type="checkbox"/> Constricted <input type="checkbox"/> Skew deviation/dilated/non-reactive to light
Heart Rate/Respirations	<input type="checkbox"/> Apnea/Bradycardia <input type="checkbox"/> Variable heart rate <input type="checkbox"/> Periodic breathing	<input type="checkbox"/> Apnea/Bradycardia <input type="checkbox"/> Variable heart rate <input type="checkbox"/> Periodic breathing	<input type="checkbox"/> Apnea/Bradycardia <input type="checkbox"/> Variable heart rate <input type="checkbox"/> Periodic breathing	<input type="checkbox"/> Apnea/Bradycardia <input type="checkbox"/> Variable heart rate <input type="checkbox"/> Periodic breathing
Eligible for Hypothermia	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Seizures	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Physician Signature				
Physician Printed Name				

Electroencefalograma de amplitud integrada

Gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica evaluada a través del EEGa. Texto citado y modificado ⁽¹⁾

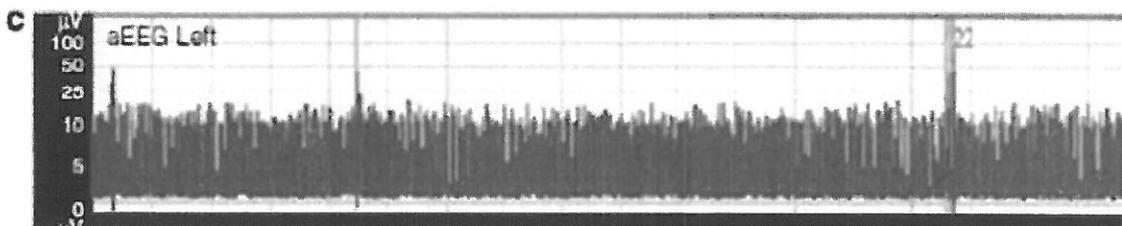
a. Patrón continuo normal: con margen superior > 10 mV e inferior > 5 mV. Las variaciones en el ancho del trazado reflejan los ciclos de sueño normales.



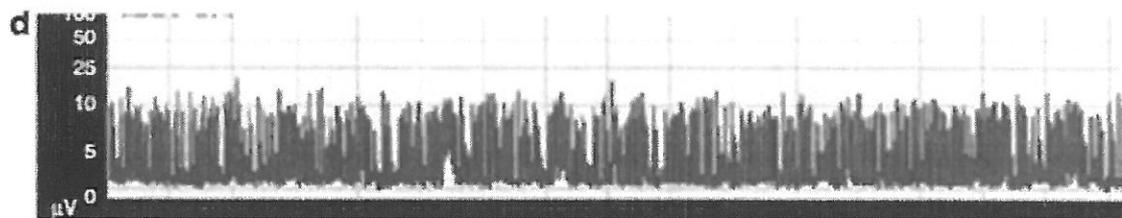
b. Patrón discontinuo: con margen superior > 10 mV, pero con margen inferior < 5 mV. Según el contexto clínico, puede ser normal (inmadurez, anticonvulsivantes o sedantes) o moderadamente anormal.



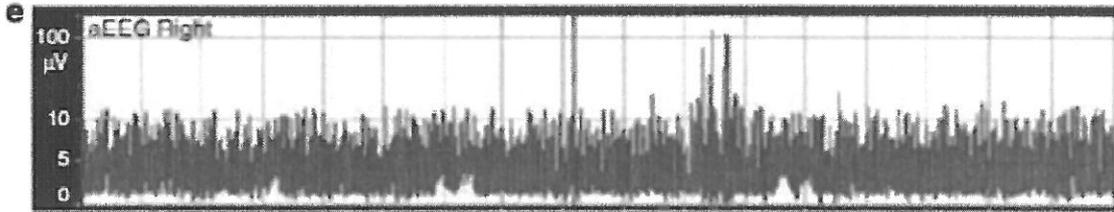
c. Patrón Brote Supresion o descargas con supresión: con margen superior < 10 mV e inferior < 5 mV con descargas múltiples (> 100/hora). Desorganizado, gravemente anormal.



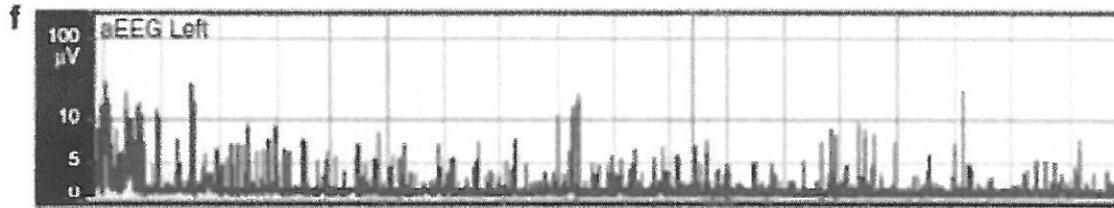
d. Patrón Brote Supresion o descargas con supresión: con margen superior < 10 mV e inferior < 5 mV con descargas < 100/hora. Gravemente anormal.



e. Patrón de bajo voltaje continuo: con margen superior e inferior muy por debajo de 10 mV y 5 mV, respectivamente. Picos ocasionales. Gravemente anormal.



f. Trazado "plano" o isoelectrico: ambos márgenes por debajo de 5 mV. Prominentes picos debido a movimientos del paciente. Anormal, gravedad extrema.



Controles de laboratorio (1)

	Al ingresar	12 h	24 h
EAB	X	X	X
Ác. láctico	X	X	X
Hemograma	X		X
Rto. de plaquetas	X		X
Coagulograma	X		X
Glucemia	X	Cada 6 h.	X
Ionograma		X	X
Calcio		X	X
GOT/GPT	X		X
Amonio			X
Fósforo/magnesio			X
Urea	X		X
Creatinina	X		X
Enzimas cardíacas	X		
Hemocultivos	X		

EAB: estado ácido-base; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

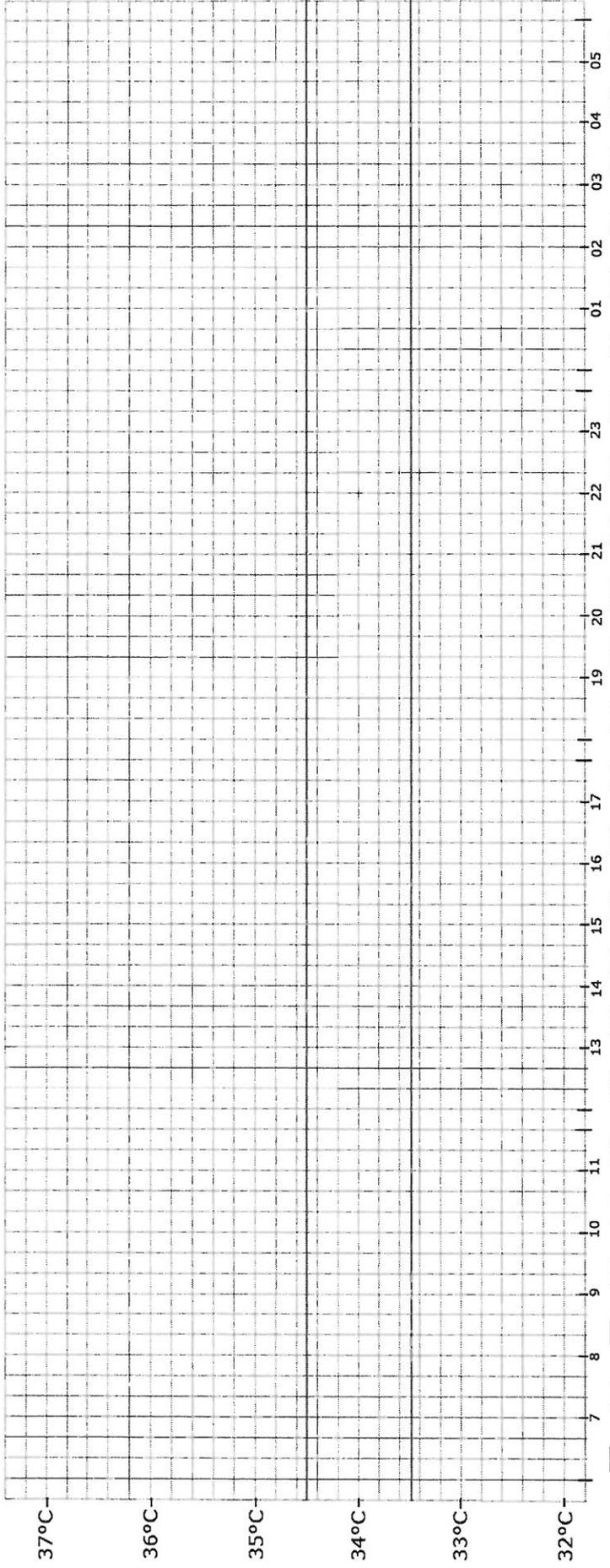


Servicio de Neonatología

Hiemi CUADRO DE CONTROL CLINICO

TERAPIA DE FRIO: curva térmica

ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA



TURNOS

06 AM - 12 PM

12 PM - 18 PM

18 PM - 00 AM

00 AM - 06 AM

	06 - 12 PM	12 PM - 18 PM	18 PM - 00 AM	00 AM - 06 AM
SAT				
FiO ₂				
FC				
TA				
DIURESIS				
CATARSIS				
DEBITO				
TEMBLOR				
CONVULSION				

Drogas afectadas por hipotermia

Texto traducido y modificado

DROGA	EFEECTO PREDICTOR	COMENTARIO
MORFINA	Disminución del metabolismo	Hipotermia reduce su efecto sedativo
FENTANILO	Marcada disminución del metabolismo	Aumento del daño neuronal asociado al fentanilo. Hipotermia no neuroprotectora cuando se combina con fentanilo.
FENOBARBITAL	Disminución del metabolismo	Mejora neuroprotección (testado en animales)
MIDAZOLAN	Disminución o metabolismo variable	Riesgo aumentado de hipotensión
FENITOINA	Disminución del metabolismo	Riesgo aumentado de efectos cardiacos y complicaciones potencialmente mortales
VECURONIO	Aumenta duración de acción	
PANCURONIO	Disminución del metabolismo y sensibilidad	
AMINOGLUCOSIDOS	Disminución de la excreción y aumento del volumen de distribución	Riesgo aumentado de toxicidad renal
ATROPINA	Disminución del metabolismo	Taquicardia prolongada. Evitar su uso durante hipotermia
ADRENALINA	Efecto paradójico de aumento de contractilidad por calcio	Evitar hipercalcemia. Puede haber beneficio en mantener valores bajos a normales de Calcio iónico
HIDRATO DE CLORAL	Prolongación del QT y aumento de riesgo de arritmias	Riesgo teórico de aumento de QT con hipotermia
LIDOCAINA	Disminución del metabolismo	
LORAZEPAM	Disminución del metabolismo	

PROCOLO DE TERAPIA DE FRÍO

Consentimiento informado

PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

A través de este medio otorgo mi expreso consentimiento para que mi hijo/a _____, con N^o de ID _____, con diagnóstico presuntivo de ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA reciba el tratamiento de hipotermia activa estipulado en el protocolo de esta institución. Manifiesto que he comprendido los beneficios del mismo (neuroprotección, mejoría del pronóstico neurológico, mejora de la sobrevida, prevención de secuelas) los potenciales riesgos (hemorragias, alteraciones en electrolitos, necesidad de asistencia respiratoria mecánica, óbito) y se me han explicado las alternativas terapéuticas si existiesen.

Manifiesto asimismo que he leído la información proporcionada, o me la han leído, que tuve la oportunidad de realizar todas las preguntas que deseé sobre el procedimiento a realizar a mi hijo/a y estas fueron respondidas satisfactoriamente.

Firma de la madre/padre o tutor legal

Nombre y Apellido de la madre/padre o tutor legal

DNI padre/madre/tutor